

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Folleto de Información al Profesional

JULUCA comprimidos recubiertos

Dolutegravir / Rilpivirina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos de color rosa, ovalados, biconvexos, recubiertos, grabados con “SV J3T” de un lado.

Cada Comprimido recubierto contiene 50 mg de dolutegravir (como dolutegravir sódico) y 25 mg de rilpivirina (como clorhidrato de rilpivirina).

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Indicaciones

JULUCA está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos que están virológicamente suprimidos (RNA del VIH-1 <50 copias / mL) **en una pauta antirretroviral estable de al menos seis meses y** sin resistencia conocida o sospechada a ninguno de los componentes antirretrovirales.

Dosificación y administración

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Si el paciente olvida una dosis de *JULUCA*, el paciente debe tomarla con una comida tan pronto como lo recuerde si faltan más de 12 horas hasta la siguiente dosis. Si la dosis siguiente es en menos de 12 horas, el paciente debe omitir la dosis olvidada y reanudar el programa de dosificación habitual.

Se dispone de preparaciones separadas de dolutegravir y rilpivirina cuando esté indicado el ajuste de la dosis o la suspensión de uno de los componentes individuales (*consultar Interacciones*). En estos casos, el médico debe consultar la información individual del producto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Adultos

La dosis recomendada de *JULUCA* en adultos es de un comprimido una vez al día tomado por vía oral con una comida.

Adolescentes y niños

JULUCA no se recomienda en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Personas de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis de *JULUCA* en pacientes de edad avanzada. Existen pocos datos disponibles sobre el uso de *JULUCA* en pacientes de 65 años y más (*consultar Farmacocinética - Poblaciones especiales de pacientes*).

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 (*consultar Farmacocinética - Poblaciones especiales de pacientes*).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis de *JULUCA* en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación A o B de Child-Pugh). **Juluca se usará con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada.** *JULUCA* no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child-Pugh) (*consultar Farmacocinética - Poblaciones especiales de pacientes*).

Contraindicaciones

JULUCA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o rilpivirina o a cualquier excipiente de *JULUCA*.

JULUCA está contraindicado en combinación con lo siguiente (*consultar Interacciones*):

- agentes antiarrítmicos dofetilida o pilsicainida
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

-
- Antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
 - Inhibidores de la bomba de protones (como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol)
 - Glucocorticoide dexametasona de uso sistémico (excepto como tratamiento de dosis única)
 - Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Advertencias y precauciones**Reacciones de hipersensibilidad:**

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de la integrasa, incluyendo dolutegravir, y se caracterizaron por erupciones cutáneas, síntomas constitucionales y, a veces, disfunción orgánica, incluyendo daño hepático. Suspenda *JULUCA* y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, erupción cutánea grave o erupción cutánea acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares y/o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico, incluyendo las transaminasas hepáticas, debe ser monitoreado y se debe iniciar tratamiento adecuado. El retraso en la interrupción del tratamiento con *JULUCA* u otros agentes sospechosos después del inicio de la reacción de hipersensibilidad, puede resultar en una reacción que ponga en peligro la vida.

Cardiovascular:

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). 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.

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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.

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 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) 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.

Interacciones con medicamentos:

Se debe tener cuidado de prescribir *JULUCA* con medicamentos que puedan reducir la exposición de dolutegravir o rilpivirina (*consultar Interacciones*).

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben *JULUCA* o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección:

Se debe advertir a los pacientes que no se ha demostrado que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo *JULUCA*, evite el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por contacto sexual o contaminación sanguínea. Deben seguir tomando las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión del VIH.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Interacciones**

JULUCA contiene dolutegravir más rilpivirina y cualquier interacción que se haya identificado con cualquiera de los dos componentes individualmente puede ocurrir con *JULUCA*. No existen interacciones farmacológicas significativas entre dolutegravir y rilpivirina.

EFFECTO DE *JULUCA* SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE OTROS AGENTES**Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes**

No se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de las enzimas del citocromo P450, de la uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT) o de los transportadores glicoproteína P (Pgp), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba de exportación de sales biliares (BSEP), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP) 2 o MRP4.

In vitro, dolutegravir demostró ninguna inhibición directa o inhibición débil ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7 o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no induce a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. *In vivo*, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, un sustrato de CYP3A4. Con base en estos datos, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos o transportadores de estas enzimas (por ejemplo, inhibidores de la transcriptasa reversa y de proteasas, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes para la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En los estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió a OCT2 renal ($IC_{50} = 1,93 \mu M$), el transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1 ($IC_{50} = 6,34 \mu M$) y MATE2 - K ($IC_{50} = 24,8 \mu M$). Según datos de exposición *in vivo*, dolutegravir tiene un bajo potencial para afectar el transporte de sustratos MATE2-K. *In vivo*, dolutegravir aumenta las concentraciones plasmáticas de fármacos en los que la excreción depende de OCT2 o MATE1 (dofetilida, pilsicainida o metformina) (consultar Tabla 1).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales: OAT1 ($IC_{50} = 2,12 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50} = 1,97 \mu M$). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

sobre la farmacocinética *in vivo* de los sustratos de OAT tenofovir y para aminohipurato, y, por lo tanto, tiene baja propensión a causar interacciones de fármacos mediante la inhibición de los transportadores de OAT.

Efecto de rilpivirina sobre la farmacocinética de otros agentes

Es poco probable que rilpivirina con una dosis de 25 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas CYP.

Con base en diferentes rutas de eliminación de rilpivirina, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con los siguientes medicamentos: abacavir, emtricitabina, lamivudina, maraviroc, ribavirina, estavudina y zidovudina.

Las interacciones con los medicamentos se enumeran en la Tabla 1.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de JULUCA**Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir**

Dolutegravir es eliminado principalmente a través del metabolismo mediante UGT1A1. Dolutegravir es también un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen esas enzimas o transportadores, teóricamente pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir.

La coadministración de dolutegravir y otros fármacos que inhiben la UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y / o Pgp puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (consultar Tabla 1).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3 u OCT1 humanos, por lo que no se espera que los fármacos que modulen únicamente estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Dolutegravir no debe ser coadministrado con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda administrar JULUCA al menos 4 horas antes o 6 horas después de tomar los productos antiácidos.

Las interacciones con los medicamentos se enumeran en la Tabla 1.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de rilpivirina

Rilpivirina es metabolizada principalmente mediante CYP3A, y los medicamentos que inducen o inhiben a CYP3A pueden afectar así la eliminación de rilpivirina (consultar *Farmacocinética*). La coadministración de rilpivirina con medicamentos que inducen a CYP3A puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, que potencialmente podrían disminuir el efecto terapéutico de rilpivirina. La coadministración de rilpivirina y los medicamentos que inhiben el CYP3A puede resultar en aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La coadministración de rilpivirina con los medicamentos que aumentan el pH gástrico puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, que podría reducir potencialmente el efecto terapéutico de rilpivirina.

Las interacciones con los medicamentos se enumeran en la Tabla 1.

Fármacos que prolongan el QT

Existe poca información disponible sobre el potencial de una interacción farmacodinámica entre rilpivirina y los medicamentos que prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. En un estudio en sujetos sanos, se ha demostrado que las dosis supra terapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma (*consultar Farmacodinámica - Efectos sobre el electrocardiograma*). *JULUCA* debe utilizarse con precaución cuando se coadministra con un medicamento con riesgo conocido de Torsade de Pointes.

Las interacciones establecidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y no antirretrovirales se enumeran en la Tabla 1. La siguiente lista de interacciones medicamentosas no es totalmente incluyente. Las recomendaciones se basan en estudios de interacción con fármacos o interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción y / o el potencial de eventos adversos serios o pérdida de eficacia. No se espera que *JULUCA* sea coadministrado con otros agentes antivirales del VIH-1, y la información se proporciona como referencia.

Tabla 1 Interacciones farmacológicas

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir, rilpivirina o el fármaco concomitante*	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el VIH-1		
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa: Delavirdina, Efavirenz,	Dolutegravir ↓ Rilpivirina ↓ (↑ con delavirdina)	No se recomienda la administración concomitante de <i>JULUCA</i> con otro NNRTI.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Etravirina, Nevirapina		
Inhibidor de proteasa (PI): Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{máx} ↑ 50% C _τ ↑ 180% ATV ↔ Rilpivirina ↑	Atazanavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasa: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{máx} ↑ 34% C _τ ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔ Rilpivirina ↑	Atazanavir / ritonavir pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasa: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{máx} ↓ 47% C _τ ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔ Rilpivirina ↑	Tipranavir / ritonavir pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y disminuir las concentraciones de dolutegravir. No se recomienda la administración concomitante de <i>JULUCA</i> con tipranavir / ritonavir.
Inhibidor de proteasa: Fosamprenavir/ ritonavir (FPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{máx} ↓ 24% C _τ ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔ Rilpivirina ↑	Fosamprenavir / ritonavir pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y disminuir las concentraciones de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de proteasa: Fosamprenavir Indinavir Nelfinavir	Dolutegravir ↔ Rilpivirina ↑	Los inhibidores de proteasas no potenciados pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. No se espera un aumento de las concentraciones

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Saquinavir		plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV) †	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{máx} ↔ C_τ ↓ 6%</p> <p>LPV ↔ RTV ↔</p> <p>Rilpivirina ↑ AUC ↑ 52% C_{máx} ↑ 29% C_{mín} ↑ 74%</p>	Lopinavir / ritonavir no cambiaron las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir (DRV+RTV) †	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{máx} ↓ 11% C_τ ↓ 38%</p> <p>DRV ↔ RTV ↔</p> <p>Rilpivirina ↑ AUC ↑ 130% C_{máx} ↑ 79% C_{mín} ↑ 178%</p>	Darunavir / ritonavir no cambió las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Tenofovir disoproxil fumarato †	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↔ C_{máx} ↓ 3% C_τ ↓ 8%</p> <p>Efecto de dolutegravir: Tenofovir ↔ AUC ↑ 12 % C_{máx} ↑ 9% C_τ ↑ 19 %</p> <p>Rilpivirina ↔</p> <p>Efecto de rilpivirina: Tenofovir ↑</p>	Tenofovir no cambió las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

	AUC ↑ 23% C _{máx} ↑ 19% C _{mín} ↑ 24 %	
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Didanosina†	Dolutegravir ↔ Rilpivirina ↔ Efecto de rilpivirina: Didanosina ↔ AUC ↑ 12% C _{máx} ↔ C _{mín} NA	Didanosina no cambió las concentraciones plasmáticas de rilpivirina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de JULUCA. Didanosina se debe administrar con el estómago vacío al menos 2 horas antes o 4 horas después de <i>JULUCA</i> (que se debe tomar con una comida).
Inhibidor de la transferencia de la hebra de la integrasa: Raltegravir	Rilpivirina ↔ Efecto de rilpivirina: Raltegravir ↑ AUC ↑ 9% C _{máx} ↑ 10% C _{mín} ↑ 27%	No es necesario ajustar la dosis.
Otros agentes antivirales		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{máx} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔ Rilpivirina ↔	Daclatasvir no cambió las concentraciones plasmáticas de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de daclatasvir. No es necesario ajustar la dosis.
Simeprevir	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C _{máx} ↔ C _{mín} ↑ 25% Simeprevir ↔ AUC ↔ C _{máx} ↑ 10% C _{mín} ↔	No es necesario ajustar la dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

	Dolutegravir ↔	
Otros agentes		
Dofetilida Pilsicainida	Efecto de dolutegravir: Dofetilida ↑ Pilsicainida ↑	La coadministración de <i>JULUCA</i> con dofetilida o pilsicainida está contraindicada debido a la posible toxicidad potencialmente mortal, causada por altas concentraciones de dofetilida o pilsicainida.
Anticonvulsivantes: Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Efecto de la carbamazepina: Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{máx} ↓ 33% C _τ ↓ 73% Rilpivirina ↓	Los inductores metabólicos pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto terapéutico. La coadministración de <i>JULUCA</i> con estos inductores metabólicos está contraindicada.
Productos a base de hierbas: Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Dolutegravir ↓ Rilpivirina ↓	La coadministración de <i>JULUCA</i> con productos que contienen hierba de San Juan, puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina, resultando en pérdida del efecto terapéutico. La coadministración de <i>JULUCA</i> con productos que contienen hierba de San Juan está contraindicada.
Inhibidores de la bomba de protones: Omeprazol† Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Dolutegravir ↔ Rilpivirina (por omeprazol) AUC ↓ 40% C _{máx} ↓ 40% C _{mín} ↓ 33% Omeprazol (por rilpivirina) AUC ↓ 14% C _{máx} ↓ 14% C _{mín} NA	Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto terapéutico. La coadministración de <i>JULUCA</i> con inhibidores de la bomba de protones está contraindicada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

<p>Antagonistas del receptor H₂: Famotidina† Cimetidina Nizatidina Ranitidina</p>	<p>Dolutegravir ↔</p> <p>Rilpivirina: Famotidina tomada 12 horas antes de rilpivirina AUC ↓ 9% C_{máx}↔ C_{mín}NA</p> <p>Famotidina tomada 2 horas antes de rilpivirina AUC ↓ 76% C_{máx}↓ 85% C_{mín}NA</p> <p>Famotidina tomada 4 horas después de rilpivirina AUC ↑ 13% C_{máx}↑ 21% C_{mín}NA</p>	<p>Los antagonistas del receptor H₂ pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. <i>JULUCA</i> debe administrarse al menos 4 horas antes o al menos 12 horas después de los antagonistas de los receptores H₂.</p>
<p>Antiácidos (por ejemplo, hidróxido de magnesio y / o carbonato de calcio)</p>	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{máx}↓ 72% C₂₄ ↓ 74%</p> <p>Rilpivirina ↓</p>	<p>Utilizar con precaución, ya que la coadministración puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto terapéutico. <i>JULUCA</i> debe administrarse al menos 4 horas antes o 6 horas después de tomar estos productos antiácidos.</p>
<p>Suplementos de calcio o hierro (No antiácidos)</p>	<p>Calcio: Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{máx}↓ 37% C₂₄ ↓ 39%</p> <p>Hierro: Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{máx}↓ 57% C₂₄ ↓ 56%</p>	<p>Se recomienda que <i>JULUCA</i> se administre al menos 4 horas antes o 6 horas después de tomar productos no antiácidos que contienen calcio o hierro o, alternativamente, coadministrar junto con una comida.</p>
<p>Metformina</p>	<p>Coadministrada con dolutegravir: Metformina ↑</p>	<p>La coadministración de <i>JULUCA</i> puede aumentar las concentraciones plasmáticas de</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

	<p>AUC ↑ 79% C_{máx} ↑ 66%</p> <p>Coadministrada con rilpivirina: Metformina ↔ AUC ↔ C_{máx} ↔ C_{mín} NA</p>	<p>metformina. Debe considerarse un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y suspender la coadministración de <i>JULUCA</i> con metformina, para mantener el control glicémico.</p>
Rifampicina† Rifapentina	<p>Dolutegravir ↓ (por rifampicina) AUC ↓ 54% C_{máx} ↓ 43% C_τ ↓ 72%</p> <p>Rifampicina ↔</p> <p>Rilpivirina ↓ (por rifampicina) AUC ↓ 80% C_{máx} ↓ 69% C_{mín} ↓ 89%</p>	<p>Rifampicina y rifapentina pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir / rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto terapéutico. La coadministración de <i>JULUCA</i> con rifampicina o rifapentina está contraindicada.</p>
Rifabutina	<p>Dolutegravir ↔</p> <p>Rifabutina ↔</p> <p>Rilpivirina (25 mg) ↓ AUC ↓ 42% C_{máx} ↓ 31% C_{mín} ↓ 48%</p> <p>Rilpivirina (50 mg) ↔ (en comparación con rilpivirina 25 mg sola) AUC ↑ 16% C_{máx} ↑ 43% C_{mín} ↔</p>	<p>Rifabutina disminuyó las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Durante la coadministración con rifabutina, se debe tomar una dosis adicional de 25 mg de rilpivirina al mismo tiempo con <i>JULUCA</i>.</p>
Dexametasona (sistémica, excepto para el uso en dosis única)	<p>Rilpivirina ↓</p> <p>Dolutegravir ↔</p>	<p>Dexametasona puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, dando como resultado la pérdida del efecto terapéutico. La</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

		coadministración de <i>JULUCA</i> con dexametasona está contraindicada, excepto para el uso en dosis única. Deben considerarse alternativas, especialmente para el uso a largo plazo.
Anticonceptivos orales (Etinil estradiol (EE) y norelgestromina (NGMN)) Noretindrona	<p>Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{máx} ↓ 1% C_τ ↑ 2%</p> <p>Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{máx} ↓ 11% C_τ ↓ 7%</p> <p>Efecto de rilpivirina: EE ↔ AUC ↔ C_{máx} ↑ 17% C_{mín} ↔</p> <p>Efecto de rilpivirina: Noretindrona ↔ AUC ↔ C_{máx} ↔ C_{mín} ↔</p>	Dolutegravir / rilpivirina no cambiaron las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y norelgestromina / noretindrona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales cuando se coadministran con <i>JULUCA</i> .
Metadona	<p>Efecto de dolutegravir: Metadona ↔ AUC ↓ 2% C_{máx} ↔ 0% C_τ ↓ 1%</p> <p>Efecto de rilpivirina: Metadona ↓ AUC ↓ 16% C_{máx} ↓ 14% C_τ ↓ 22%</p>	Dolutegravir / rilpivirina no cambiaron las concentraciones plasmáticas de metadona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de metadona cuando se inicia la coadministración con <i>JULUCA</i> . Sin embargo, se recomienda el monitoreo clínico, ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.
Antifúngicos azólicos:	Dolutegravir ↔	Los agentes anti fúngicos azólicos pueden aumentar las

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Ketoconazol† Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Rilpivirina (por ketoconazol) AUC ↑ 49% C _{máx} ↑ 30% C _{mín} ↑ 76% Ketoconazol (por rilpivirina) AUC ↓ 24% C _{máx} ↔ C _{mín} ↓ 66%	concentraciones plasmáticas de rilpivirina. No es necesario ajustar la dosis.
Claritromicina Eritromicina	Dolutegravir ↔ Rilpivirina ↑	Claritromicina y eritromicina pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. No es necesario ajustar la dosis. Cuando sea posible considere alternativas, como la azitromicina.
Digoxina	Dolutegravir ↔ Rilpivirina ↔ AUC ↔ C _{máx} ↔ C _{mín} NA	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de la HMG CO-A reductasa: Atorvastatina† Fluvastatina Lovastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	Dolutegravir ↔ Rilpivirina (por atorvastatina) AUC ↔ C _{máx} ↓ 9% C _{mín} ↔ Atorvastatina (por rilpivirina) AUC ↔ C _{máx} ↑ 35% C _{mín} ↓ 15%	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE - 5): Sildenafil† Vardenafil	Dolutegravir ↔ Rilpivirina ↔ AUC ↔ C _{máx} ↔	No es necesario ajustar la dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tadalafil	$C_{\min} \leftrightarrow$ Sildenafil \leftrightarrow AUC \leftrightarrow $C_{\max} \leftrightarrow$ $C_{\min} \text{NA}$	
Paracetamol (acetaminofén)	Dolutegravir \leftrightarrow Rilpivirina \leftrightarrow AUC \leftrightarrow $C_{\max} \leftrightarrow$ $C_{\min} \uparrow 26\%$ Paracetamol (por Rilpivirina) AUC \leftrightarrow $C_{\max} \text{NA}$ $C_{\min} \leftrightarrow$	No es necesario ajustar la dosis.

* Cuando se presentan los parámetros farmacocinéticos, se evaluó la interacción entre dolutegravir y / o rilpivirina y el fármaco en un estudio clínico. Todas las otras interacciones de fármacos que se muestran son pronosticadas.

† Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis superior a la dosis recomendada para rilpivirina que evalúa el efecto máximo sobre el fármaco coadministrado.

Abreviaturas: \uparrow = aumento; \downarrow = disminución; \leftrightarrow = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de concentración versus tiempo; C_{\max} = concentración máxima observada, C_{\min} = concentración mínima observada, C_{τ} = concentración al final del intervalo de dosificación; NA = no evaluado

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de dolutegravir y / o rilpivirina sobre la fertilidad masculina o femenina en humanos. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir o rilpivirina sobre la fertilidad masculina o femenina (consultar *Datos de seguridad pre clínicos*).

Embarazo

Para monitorear los resultados materno-fetales de las mujeres embarazadas, se ha establecido un Registro de Antiretrovirales en el Embarazo (APR) (<http://www.apregistry.com>).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Los datos preliminares de un estudio observacional han identificado un posible aumento del riesgo de defectos del tubo neural cuando se administra dolutegravir, un componente de JULUCA, en el momento de la concepción, en comparación con los regímenes antirretrovirales que no contienen dolutegravir. Dado que los defectos relacionados con el cierre del tubo neural ocurren desde la concepción hasta las primeras 6 semanas de gestación, los embriones expuestos a dolutegravir desde el momento de la concepción hasta las primeras 6 semanas de gestación están en riesgo potencial. Además, 2 de los 4 defectos de nacimiento (encefalocelo e iniencefalia), que se han observado con el uso de dolutegravir, aunque a menudo el término defectos del tubo neural, puede ocurrir después del cierre del tubo neural, cuyo periodo de tiempo puede ser posterior a 6 semanas de gestación, pero dentro del primer trimestre. Debido a la limitada comprensión de los tipos de defectos del tubo neural informados asociados con el uso de dolutegravir y dado que la fecha de la concepción no se puede determinar con precisión, se debe evitar el uso de JULUCA desde el momento de la concepción hasta el primer trimestre de embarazo. No se han reportado defectos del tubo neural en bebés nacidos de madres que han comenzado a usar dolutegravir después del primer trimestre del embarazo.

Si se planea un embarazo o si se este se confirma mientras se está en tratamiento con JULUCA durante el primer trimestre, cambiar a un régimen alternativo si es posible. Informe a adolescentes y adultos embarazadas sobre el riesgo potencial para el embrión expuesto a JULUCA desde el momento de la concepción hasta el primer trimestre de embarazo.

No hay suficientes datos en humanos sobre el uso de JULUCA durante el embarazo para evaluar de forma definitiva el riesgo asociado a los medicamentos de defectos de nacimiento y aborto espontáneo. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos de nacimiento importantes para la población indicada. En la población general de EE. UU., la tasa de antecedentes estimada para defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

En estudios de reproducción en animales, no se observó evidencia de resultados de desarrollo adversos con los componentes de JULUCA en exposiciones sistémicas (AUC) a dolutegravir menos que (conejos) y 38 veces (ratas) y exposiciones a rilpivirina 15 (ratas) y 70 (conejos) veces la exposición a la dosis recomendada en humanos (RHD) de JULUCA.

Datos en humanos para dolutegravir: A partir de mayo de 2018, en un estudio de vigilancia de los resultados del parto en Botswana, se registraron 4 casos de defectos del tubo neural en 426 nacimientos (0,94%) de madres que estuvieron expuestas a regímenes que contienen dolutegravir en el tiempo de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

concepción. En comparación, las tasas de prevalencia de defectos en el tubo neural fueron de 0,12% (14 / 11,300) en el brazo sin dolutegravir y 0,09% (61 / 66,057) en el brazo no infectado por el VIH. Cuatro casos informados con dolutegravir incluyeron un caso de encefalocele, anencefalia, mielomeningocele e iniencefalia. Ningún bebé nacido de una mujer que comenzó a usar dolutegravir durante el embarazo tuvo un defecto del tubo neural (n = 2,812).

Los datos analizados hasta la fecha de otras fuentes, como la APR, los ensayos clínicos y los datos posteriores a la comercialización, son insuficientes para abordar el riesgo de defectos del tubo neural con dolutegravir.

Datos en humanos para rilpivirina: según los informes prospectivos a la APR de 202 exposiciones a rilpivirina durante el embarazo que dieron como resultado nacimientos vivos, no hubo diferencia entre el riesgo general de defectos de nacimiento de rilpivirina en comparación con la tasa de defectos de nacimiento de fondo del 2,7% en la población de referencia de EE. UU, el Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). La prevalencia de defectos en los nacidos vivos fue del 0,5% (IC del 95%: 0,0% a 2,7%) y del 0,8% (IC del 95%: 0,0% al 4,4%) después de la exposición durante el primer y el segundo / tercer trimestre, respectivamente, a los que regímenes contenían rilpivirina.

Datos en animales: Dolutegravir: Dolutegravir se administró por vía oral a dosis de hasta 1.000 mg por kg por día a ratas y conejos embarazadas en los días 6 a 17 y 6 a 18, respectivamente, y en ratas en el día 6 a la lactancia hasta el día 20 posparto. No se observaron efectos adversos en el desarrollo embrio-fetal (ratas y conejos) hasta la dosis más alta probada. Durante la organogénesis, las exposiciones sistémicas (AUC) a dolutegravir en conejos fueron menores que la exposición en humanos, y en ratas fueron aproximadamente 38 veces la exposición en humanos (50 mg una vez al día). En el estudio de desarrollo prenatal / posnatal de ratas, se observó una disminución del peso corporal de las crías en desarrollo durante la lactancia a una dosis tóxica para la madre (aproximadamente 32 veces la exposición humana con 50 mg una vez al día).

Rilpivirina: Rilpivirina se administró por vía oral a ratas preñadas (40, 120 o 400 mg por kg por día) y conejos (5, 10 o 20 mg por kg por día) a través de la organogénesis (en los días 6 a 17 de gestación y 6 a 19, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embrio-fetal realizados con rilpivirina en ratas y conejos a exposiciones de 15 (ratas) y 70 (conejos) veces más altas que la exposición en humanos a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día. En un estudio de desarrollo pre / postnatal con rilpivirina, donde se administraron en ratas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

hasta 400 mg por kg por día a través de la lactancia, no se observaron efectos adversos significativos directamente relacionados con el fármaco en la descendencia.

Lactancia

No se sabe si los componentes de JULUCA están presentes en la leche materna humana, afectan la producción de leche humana o tienen efectos en el lactante amamantado. Cuando se administró a ratas lactantes, dolutegravir y rilpivirina estaban presentes en la leche

Debido al riesgo de transmisión del VIH-1 (en bebés sin VIH), o de desarrollar resistencia viral (en bebés con VIH) y de reacciones adversas en un bebé amamantado similar a las observadas en adultos, se debe instruir a las madres a no amamantar si están recibiendo JULUCA.

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios para investigar el efecto de *JULUCA* sobre el desempeño al manejar o la capacidad para operar maquinaria. El estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de *JULUCA* deben tenerse en cuenta al considerar la capacidad del paciente para manejar u operar maquinaria.

Reacciones adversas**Datos de estudios clínicos**

JULUCA contiene dolutegravir más rilpivirina, por lo tanto, pueden esperarse las reacciones adversas al fármaco (ADR) asociadas con estos componentes individuales (Tabla 2).

Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de un fármaco con base en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre eventos adversos. No puede establecerse confiablemente una relación causal en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de los datos agrupados de los estudios clínicos de Fase 2b y Fase 3 de los componentes individuales, se enumeran a continuación de acuerdo a la clasificación MedRA por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1 / 10$), común ($\geq 1 / 100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1 / 1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ y $< 1 / 1.000$) y muy raras ($< 1 / 10.000$), incluyendo reportes aislados.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Las ADR observadas para dolutegravir más rilpivirina en el análisis de los datos agrupados de los estudios clínicos de Fase 3 (SWORD-1 y SWORD-2), fueron consistentes con los perfiles de ADR y las gravedades de los componentes individuales cuando se administran con otros agentes antirretrovirales. No se observaron ADR adicionales ni aumento de la frecuencia o gravedad de las ADR con la combinación de dolutegravir más rilpivirina. Las ADR emergentes con el tratamiento observadas en al menos 2% de los sujetos en cualquiera de los dos grupos de tratamiento del análisis agrupado de los estudios SWORD-1 y SWORD-2 fueron diarrea y cefalea.

Tabla 2 Reacciones adversas con los componentes individuales de JULUCA

Sistema	Frecuencia*	DTG	RPV
Trastornos del sistema inmunológico	Poco común	Hipersensibilidad (consultar Advertencias y Precauciones) Síndrome de reconstitución inmune	
Trastornos de metabolismo y nutrición	Común		Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio Sueños anormales Depresión, ansiedad.	Depresión Insomnio Sueños anormales Trastornos del sueño
	Poco común	Ideación suicida o intento de suicidio (particularmente en pacientes con historia preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica)	Estado de ánimo deprimido
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea	
	Común	Mareo	Cefalea Mareo
	Poco común		Somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náusea Diarrea	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

	Común	Dolor abdominal Vómito Flatulencia Dolor abdominal superior Malestar abdominal	Dolor abdominal Náuseas Vómitos
	Poco común		Malestar abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco común	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Erupción Prurito	Erupción
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Común	Fatiga	Fatiga
Alteraciones en pruebas de laboratorio	Común		Aumento de transaminasas

* Las frecuencias se asignan en función de las frecuencias máximas observadas en los estudios agrupados SWORD o en los estudios con los componentes individuales.

Cambios en las pruebas químicas de laboratorio

Se presentaron aumentos de la creatinina sérica dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento con dolutegravir más rilpivirina, y se mantuvieron estables durante 48 semanas. Se observó un cambio medio desde la basal de (8,22 $\mu\text{mol/L}$ (rango: -26,5 $\mu\text{mol/L}$ a 51,2 $\mu\text{mol/L}$) 0,093 mg/dL (rango: -0,3 mg/dL a 0,58 mg/dL) después de 48 semanas de tratamiento. Estos cambios están relacionados con la inhibición del transporte activo y no se consideran clínicamente relevantes, ya que no reflejan un cambio de la tasa de filtración glomerular (consultar *Farmacodinámica - Efectos sobre la función renal*).

Se observaron aumentos pequeños de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) con dolutegravir más rilpivirina. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía común de eliminación (UGT1A1) (consultar *Farmacocinética - Metabolismo*).

También se han reportado aumentos asintomáticos de creatina fosfoquinasa (CPK), principalmente asociados con el ejercicio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en los perfiles lipídicos durante las 48 semanas en ninguno de los grupos de tratamiento.

Población pediátrica

No hay datos de estudios clínicos con dolutegravir más rilpivirina en la población pediátrica.

Coinfección con hepatitis B o C

Se observó una mayor incidencia de aumento de las pruebas de función hepática (Grado 1) en pacientes tratados con dolutegravir y rilpivirina coinfectados con hepatitis C en comparación con aquellos que no estaban coinfectados. Dolutegravir más rilpivirina no ha sido estudiado en pacientes con coinfección por hepatitis B.

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas incluidas en los datos de los estudios clínicos, a continuación, se presentan las reacciones adversas identificadas durante el uso de dolutegravir después de la aprobación en combinación con otros agentes antirretrovirales. Estos eventos se han elegido para su inclusión debido a una posible relación causal con dolutegravir.

- **Trastornos musculoesqueléticos y conectivos:** Poco comunes: artralgia, mialgia

Sobredosis

Síntomas y signos

La experiencia con sobredosis de *JULUCA*, o de los componentes individuales, dolutegravir y rilpivirina, es limitada.

Tratamiento

El manejo adicional debe realizarse según lo clínicamente indicado o como lo recomiende el centro nacional de toxicología, donde esté disponible.

No existe un tratamiento específico para la sobredosis por *JULUCA*. Si ocurre una sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de apoyo con monitoreo adecuado, signos vitales, ECG (intervalo QT) y observación del estado clínico del paciente, según sea necesario. La administración de carbón activado puede utilizarse para ayudar a la eliminación de la sustancia activa no absorbida. Debido a que dolutegravir y rilpivirina están altamente unidos a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen significativamente mediante diálisis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Farmacodinámica****Mecanismo de acción**

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando el paso de transferencia de la hebra de la integración del ácido desoxirribonucleico retroviral (ADN), que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Los ensayos bioquímicos de transferencia de la hebra que utilizaron la integrasa del VIH-1 purificada y el ADN del sustrato previamente procesado, dieron como resultado valores de IC₅₀ de 2,7 nM y 12,6 nM. *In vitro*, dolutegravir se disocia lentamente del sitio activo del complejo de integrasa-ADN de tipo salvaje (t_{1/2} 71 horas).

Rilpivirina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa de diarilpirimidina (NNRTI) del VIH-1. La actividad de la rilpivirina está mediada mediante la inhibición no competitiva de la transcriptasa reversa del VIH-1 (RT). Rilpivirina no inhibe las polimerasas de ADN celulares humanas α , β y γ .

Actividad antiviral en cultivo celular

Dolutegravir mostró actividad antiviral frente a cepas de laboratorio de VIH-1 de tipo salvaje, con una media de concentración del fármaco necesaria para efectuar la replicación viral en valores de 50 por ciento (EC₅₀) de 0,5 nM (0,21 ng por mL) a 2,1 nM (0,85 ng por mL) en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y células MT-4.

En un ensayo de susceptibilidad a integrasa viral utilizando la región codificante de la integrasa de 13 aislados clínicamente diversos del subtipo B, dolutegravir demostró una potencia antiviral similar a las cepas de laboratorio, con una media de EC₅₀ de 0,52 nM. Cuando se evaluaron en ensayos de PBMC contra un panel que consistía en 24 aislados clínicos de VIH-1 [grupo M (subtipos A, B, C, D, E, F y G) y grupo O] y 3 aislados clínicos de VIH-2, la media geométrica de EC₅₀ fue de 0,20 nM y los valores de EC₅₀ oscilaron entre 0,02 y 2,14 nM para el VIH-1, mientras que la media geométrica de EC₅₀ fue de 0,18 nM y los valores de EC₅₀ oscilaron entre 0,09 y 0,61 nM para los aislados de VIH-2.

Rilpivirina mostró actividad contra cepas de laboratorio de VIH-1 de tipo salvaje en una línea de células T agudamente infectadas con un valor de mediana de EC₅₀ para VIH-1 / IIIB de 0,73 nM (0,27 ng por ml). A pesar de que rilpivirina demostró una actividad limitada *in vitro* contra el VIH-2, con valores de EC₅₀ de entre 2.510 y 10.830 nM, no se recomienda el tratamiento de la infección por VIH-2 con rilpivirina debido a la ausencia de datos clínicos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Rilpivirina también demostró actividad antiviral frente a un amplio panel de aislados primarios del grupo M del VIH-1 (subtipos A, B, C, D, F, G, H), con valores de mediana de EC₅₀ que oscilaron entre 0,07 y 1,01 nM y aislados primarios del grupo O con valores de EC₅₀ que oscilaron entre 2,88 y 8,45 nM.

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

Ningún fármaco con actividad anti-VIH inherente fue antagonista con dolutegravir (las evaluaciones *in vitro* se realizaron en formato tablero en combinación con abacavir, adefovir, amprenavir, efavirenz, enfuvirtida, lopinavir, maraviroc, nevirapina, raltegravir y estavudina). Además, los antivirales sin actividad inherente anti-VIH (ribavirina) no tienen ningún efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir.

Ningún fármaco con actividad anti-VIH inherente fue antagonista con rilpivirina (abacavir, amprenavir, atazanavir, darunavir, didanosina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, etravirina, indinavir, lamivudina, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, raltegravir, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tipranavir y zidovudina).

La combinación de dolutegravir más rilpivirina evaluada en un estudio de combinación de dos fármacos *in vitro*, no mostró interacciones antagónicas.

Efecto en el suero humano y en las proteínas séricas

Los estudios *in vitro* sugirieron un cambio de 75 veces de la IC₅₀ de dolutegravir en presencia de suero humano al 100% (mediante el método de extrapolación), y se estimó que la IC₉₀ ajustada para proteínas (PA-IC₉₀) en PBMC era de 64 ng / mL. La concentración mínima de dolutegravir para una dosis única de 50 mg en sujetos no tratados con inhibidores de integrasas fue de 1,20 µg / mL, 19 veces mayor que la PA-IC₉₀ estimada.

Resistencia *in vitro*

Aislamiento del VIH-1 de tipo salvaje y actividad contra cepas resistentes: No se observaron virus altamente resistentes a dolutegravir durante el pasaje por 112 de la cepa IIB, con una transformación (FC) de 4,1 veces observado para las poblaciones de virus resistentes sometidas a pasajes con sustituciones de aminoácidos en las posiciones IN conservadas S153Y y S153F. El pasaje de la cepa NL432 de VIH-1 de tipo salvaje en presencia de dolutegravir, se seleccionó para las sustituciones E92Q (virus de población de pasaje FC = 3,1) y G193E (virus de población de pasaje FC = 3,2) en el día 56. El pasaje adicional de los virus con subtipo B, C y A / G de tipo salvaje en presencia de dolutegravir seleccionó para R263K, G118R y S153T.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Las cepas resistentes a rilpivirina se seleccionaron en el cultivo celular a partir del VIH-1 de tipo salvaje de diferentes orígenes y subtipos, así como del VIH-1 resistente a NNRTI. Las sustituciones de aminoácidos más comúnmente observadas que surgieron incluyeron: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C y M230I. Se consideró que la resistencia a rilpivirina estaba presente cuando el FC del valor de EC₅₀ estaba por encima del corte biológico (BCO) del ensayo.

Resistencia *in vivo*

El número de sujetos que cumplieron los criterios de retiro virológico confirmados (CVW) definidos por el protocolo, fue bajo en los estudios combinados SWORD-1 y SWORD-2. Dos sujetos de cada grupo de tratamiento cumplieron los criterios CVW en cualquier momento hasta la Semana 48. Se observó resistencia asociada a NNRTI con la mezcla de la sustitución K101K / E sin disminución de la susceptibilidad a rilpivirina (FC = 1,2) en un sujeto que recibió dolutegravir más rilpivirina, en quien se identificó problemas de adherencia, No se observó resistencia a la Integrasa. La carga viral de este paciente era de 1.059.771 copias/mL en la visita de sospecha de retiro virológico, y al reanudarse dolutegravir más rilpivirina, la carga viral disminuyó a 1.018 copias / mL en la visita de confirmación y era de <50 copias/mL en la visita de retiro. No se observaron sustituciones asociadas a resistencia en los otros tres sujetos que cumplieron los criterios CVW.

Sujetos infectados por VIH-1 sin tratamiento con dolutegravir: No se aislaron mutaciones de resistencia a la integrasa o resistencia emergente a la terapia de NRTI de base con el tratamiento con 50 mg de dolutegravir una vez al día en los estudios de pacientes sin tratamiento previo.

Sujetos infectados por el VIH-1 sin tratamiento con rilpivirina: En los análisis agrupados de la Semana 96 de las fallas virológicas con una carga viral basal ≤ 100.000 copias/mL y resistencia a rilpivirina (n = 5), los sujetos tenían resistencia cruzada a efavirenz (n = 3), etravirina (n = 4) y nevirapina (n = 1).

Resistencia cruzada

Virus con mutación dirigida al sitio de la INSTI: Se determinó la actividad de dolutegravir frente a un panel de 60 virus mutantes de VIH-1 con mutación dirigida al sitio de resistencia a INSTI (28 con sustituciones individuales y 32 con 2 o más sustituciones). Las sustituciones individuales de resistencia a INSTI T66K, I151L y S153Y, conferían una disminución mayor de 2 veces de la susceptibilidad a dolutegravir (rango: 2,3 veces a 3,6 veces desde la referencia). Las combinaciones de sustituciones múltiples T66K / L74M, E92Q / N155H, G140C / Q148R, G140S / Q148H, R o K, Q148R / N155H, T97A / G140S / Q148 y las sustituciones en E138 / G140 / Q148, mostraron una disminución mayor de 2 veces de la susceptibilidad a dolutegravir (rango: 2,5 veces a 21 veces desde la referencia).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Virus con mutación dirigida al sitio de NNRTI: En un panel de 67 cepas de laboratorio recombinantes de VIH-1 con una sustitución de aminoácidos en las posiciones de RT asociadas con resistencia a los NNRTI, incluyendo K103N y Y181C que son las más comúnmente encontradas, rilpivirina mostró actividad antiviral ($FC \leq BCO$) frente a 64 (96%) de estas cepas. Las sustituciones de aminoácidos individuales asociadas con una pérdida de susceptibilidad a rilpivirina fueron: K101P, Y181I y Y181V. La sustitución K103N no ocasionó menor susceptibilidad a rilpivirina por sí sola, pero la combinación de K103N y L100I resultó en una susceptibilidad 7 veces reducida a rilpivirina.

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

Aislados clínicos recombinantes: Se midió la actividad de dolutegravir para 705 aislados recombinantes de la práctica clínica resistentes a raltegravir; 93,9% (662/705) de los aislados tenían un FC de dolutegravir ≤ 10 y 1,8% tenían un FC de DTG > 25 . Los mutantes con la vía Y143 y N155 tuvieron medias de FC de 1,2 y 1,5, respectivamente, mientras que las medias de FC de Q148 + 1 mutante y Q148 + ≥ 2 mutantes fueron de 4,8 y 6,0, respectivamente.

Rilpivirina mantuvo la sensibilidad ($FC \leq BCO$) frente a 62% de 4.786 aislados clínicos recombinantes del VIH-1 resistentes a efavirenz y / o nevirapina.

Efectos sobre el electrocardiograma

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, 42 sujetos sanos recibieron dosis únicas de administraciones orales de placebo, suspensión de dolutegravir de 250 mg (exposiciones aproximadamente 3 veces de la dosis de 50 mg una vez al día en estado de equilibrio) y moxifloxacino (400 mg, control activo) en secuencia aleatoria. Dolutegravir no prolongó el intervalo QTc durante 24 horas después de la dosis. Después del ajuste para la basal y para placebo, el cambio máximo de la media del QTc con base en el método de corrección de Fridericia (QTcF) fue de 1,99 mseg (Ci del 95% superior de 1 lado: 4,53 mseg).

El efecto de rilpivirina con la dosis recomendada de 25 mg una vez al día sobre el intervalo QTcF se evaluó en un estudio cruzado, aleatorizado, controlado con placebo y con activo (moxifloxacino 400 mg una vez al día) en 60 adultos sanos. Rilpivirina con la dosis recomendada de 25 mg una vez al día, no se asocia con un efecto clínicamente relevante sobre el QTc.

Cuando se estudiaron dosis supra terapéuticas de 75 mg y 300 mg una vez al día de rilpivirina en adultos sanos, las diferencias máximas del intervalo QTcF en comparación con placebo después de la corrección basal, fueron de 10,7 (15,3) y

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

23,3 (28,4) ms, respectivamente. La administración repetida de rilpivirina 75 mg y 300 mg una vez al día, resultó en una media de $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 2,6 veces y 6,7 veces, respectivamente, mayor que la media de $C_{m\acute{a}x}$ en estado de equilibrio observada con la dosis de rilpivirina de 25 mg una vez al día.

Efectos sobre la función renal

El efecto de dolutegravir sobre la depuración de creatinina sérica (CrCl), la tasa de filtración glomerular (GFR) utilizando iohexol como sustrato, y el flujo plasmático renal efectivo (ERPF) utilizando para-aminohipurato (PAH) como sustrato, se evaluó en un estudio abierto, aleatorizado, de 3 grupos, paralelo, controlado con placebo, en 37 sujetos sanos, a quienes se les administraron 50 mg de dolutegravir una vez al día (n = 12), 50 mg dos veces al día (n = 13) o placebo una vez al día (n = 12) durante 14 días. Se observó una disminución modesta de la CrCl con dolutegravir en la primera semana de tratamiento, lo que es consistente con lo observado en los estudios clínicos. Dolutegravir con ambas dosis no tuvo un efecto significativo sobre la GFR o el ERPF. Estos datos apoyan los estudios *in vitro* que sugieren que los pequeños aumentos de la creatinina observados en los estudios clínicos, se deben a la inhibición no patológica del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) en los túbulos renales proximales, que media la secreción tubular de creatinina.

Efectos sobre el hueso

La densidad mineral ósea media (DMO) aumentó significativamente desde la basal hasta la Semana 48 en los sujetos que cambiaron a dolutegravir más rilpivirina (1,34% de cadera total y 1,46% columna lumbar) en comparación con aquellos que continuaron con el tratamiento con un régimen antirretroviral que contenía TDF (0,05% cadera total y 0,15% columna lumbar, p = 0,014 y p = 0,039, respectivamente) en un subestudio de DEXA.

Farmacocinética

El comprimido de *JULUCA* es bioequivalente a los comprimidos de dolutegravir 50 mg y rilpivirina 25 mg administradas junto con una comida.

La farmacocinética de dolutegravir es similar entre los sujetos sanos y los sujetos infectados por el VIH. La variabilidad PK de dolutegravir es entre baja a moderada. En los estudios de Fase 1 en sujetos sanos, el CVb% entre sujetos para el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ varió de ~ 20 a 40% y la C_{τ} de 30 a 65% entre los estudios. La variabilidad PK entre sujetos de DTG fue mayor en sujetos infectados con VIH que en sujetos sanos. La variabilidad dentro de cada sujeto (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

Las propiedades farmacocinéticas de rilpivirina se han evaluado en sujetos sanos y en sujetos infectados por el VIH-1 no tratados previamente con tratamiento

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

antirretroviral. La exposición sistémica a rilpivirina fue generalmente más baja en sujetos infectados con VIH-1 que en sujetos sanos.

Absorción

Dolutegravir se absorbe rápidamente después de la administración oral, con una media de $T_{m\acute{a}x}$ de 2 a 3 horas después de la dosis para la formulación en comprimidos. La linealidad de la farmacocinética de dolutegravir es dependiente de la dosis y de la formulación. Después de la administración oral de las formulaciones en comprimidos, en general, dolutegravir mostró una farmacocinética no lineal con aumentos menores que proporcionales a la dosis de 2 a 100 mg; sin embargo, el aumento de la exposición sistémica a dolutegravir parece proporcional a la dosis de 25 mg a 50 mg.

Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima de rilpivirina se logra generalmente en el transcurso de 4-5 horas.

La biodisponibilidad absoluta de dolutegravir o rilpivirina no ha sido establecida.

Efecto de los alimentos

JULUCA debe tomarse con una comida. Cuando se tomó *JULUCA* con una comida, se incrementó la absorción de dolutegravir y rilpivirina. Las comidas moderadas y altas en grasas aumentaron el $AUC_{(0-\infty)}$ de dolutegravir aproximadamente 87% y la $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 75%. El $AUC_{(0-\infty)}$ de rilpivirina aumentó 57% y 72% y la $C_{m\acute{a}x}$ 89% y 117%, con comidas moderadas y altas en grasas, respectivamente, en comparación con las condiciones de ayuno.

El alimento aumenta el grado y disminuye la velocidad de absorción de dolutegravir. La biodisponibilidad de dolutegravir depende del contenido de los alimentos: las comidas bajas, moderadas y altas en grasas aumentaron el $AUC_{(0-\infty)}$ 33%, 41% y 66%, aumentaron la $C_{m\acute{a}x}$ en 46%, 52% y 67% y prolongaron el $T_{m\acute{a}x}$ a 3, 4 y 5 horas desde 2 horas bajo condiciones de ayuno, respectivamente. Estos aumentos no son clínicamente significativos.

La exposición a rilpivirina fue aproximadamente 40% menor cuando se tomó en ayunas en comparación con una comida con contenido calórico normal (533 kcal) o una comida rica en calorías con alto contenido de grasa (928 kcal). Cuando se tomó rilpivirina con sólo una bebida nutricional rica en proteínas, las exposiciones fueron 50% más bajas que cuando se tomaron con una comida.

Distribución

Dolutegravir circula altamente unido (aproximadamente 99,3%) a las proteínas plasmáticas humanas con base en los datos *in vitro*. El volumen aparente de distribución (después de la administración oral de la formulación en suspensión) se

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

estima en 12,5 L. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas fue independiente de la concentración. Las relaciones de concentración de radioactividad relacionada con el fármaco en sangre total y en plasma se situaron entre 0,441 y 0,535, lo que indica una asociación mínima de radioactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción libre de dolutegravir en plasma se estima en aproximadamente 0,2 a 1,1% en sujetos sanos, aproximadamente 0,4 a 0,5% en sujetos con insuficiencia hepática moderada y de 0,8 a 1,0% en sujetos con insuficiencia renal grave, y 0,5% en pacientes infectados con VIH-1.

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (CSF). En 12 sujetos sin tratamiento que recibieron un régimen de dolutegravir más abacavir / lamivudina durante 16 semanas, la concentración de dolutegravir en CSF promedió 15,4 ng / mL en la Semana 2 y 12,6 ng / mL en la Semana 16, variando de 3,7 a 23,2 ng / mL (comparable a la concentración plasmática no unida). La relación de la concentración CSF: plasma de DTG varió de 0,11 a 2,04%. Las concentraciones de dolutegravir en el CSF excedieron la IC₅₀, apoyando la media de reducción desde la basal del RNA del VIH-1 en el CSF de 2,2 log después de 2 semanas y 3,4 log después de 16 semanas de terapia.

Dolutegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. El AUC en el líquido cervicovaginal, el tejido cervical y el tejido vaginal fue de 6 a 10% del correspondiente en el plasma en estado de equilibrio. El AUC fue de 7% en el semen y de 17% en el tejido rectal, de los correspondientes en el plasma en estado de equilibrio.

Rilpivirina está fuertemente unida (aproximadamente 99,7%) a las proteínas plasmáticas *in vitro*, principalmente a la albúmina. La distribución de rilpivirina en compartimentos distintos del plasma (por ejemplo, líquido cefalorraquídeo, secreciones del tracto genital) no se ha evaluado en seres humanos.

Metabolismo

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de UGT1A1 con un componente menor de CYP3A (9,7% de la dosis total administrada en un estudio de balance de masa humano). Dolutegravir es el compuesto circulante predominante en el plasma; la eliminación renal del fármaco sin cambios es baja (<1% de la dosis).

Los experimentos *in vitro* indican que rilpivirina experimenta principalmente un metabolismo oxidativo mediado por el sistema del citocromo P450 (CYP) 3A.

Eliminación

Dolutegravir tiene una vida media terminal de ~ 14 horas y una eliminación aparente (CL / F) de 0,56 L/h. Cincuenta y tres por ciento de la dosis oral total se excreta sin cambios en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto se debe al fármaco no absorbido o a la excreción biliar del conjugado de glucuronidato, que se puede

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

degradar adicionalmente para formar el compuesto original en la luz intestinal. El 31% de la dosis oral total se excreta en la orina, representada por el glucurónido éter de dolutegravir (18,9% de la dosis total), el metabolito de N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total).

Rilpivirina tiene una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 45 horas. Después de la administración oral de una dosis única de ¹⁴C-rilpivirina, en promedio, 85% y 6,1% de la radiactividad se pudo recuperar en heces y orina, respectivamente. En las heces, rilpivirina sin cambios representó en promedio 25% de la dosis administrada. Sólo se detectaron en orina cantidades traza de rilpivirina sin cambios (<1% de la dosis total).

Poblaciones especiales de pacientes**Niños**

JULUCA no ha sido estudiado en la población pediátrica.

Personas de edad avanzada

El análisis farmacocinético de la población utilizando los datos en adultos infectados con VIH-1, demostró que no hubo un efecto clínicamente relevante de la edad sobre las exposiciones a dolutegravir o rilpivirina. Los datos farmacocinéticos en sujetos > 65 años son limitados.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

La eliminación renal del fármaco sin cambios es una vía menor de eliminación de dolutegravir. Se realizó un estudio de la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal grave (CrCl <30 mL/min). No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los sujetos con insuficiencia renal grave (CrCl <30 mL/min) y en sujetos sanos emparejados. Dolutegravir no se ha estudiado en pacientes en diálisis, aunque no se esperan diferencias en la exposición.

La farmacocinética de rilpivirina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación renal de rilpivirina es insignificante. Por lo tanto, se espera que el impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de rilpivirina sea mínimo. Dado que rilpivirina se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, es improbable que se elimine significativamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Insuficiencia hepática

Dolutegravir y rilpivirina son metabolizados y eliminados principalmente mediante el hígado. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación A o B de Child-Pugh).

En un estudio que comparó 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntuación B de Child-Pugh) con 8 controles adultos sanos emparejados, la exposición a la dosis única de 50 mg de dolutegravir fue similar entre los dos grupos.

En un estudio que comparó 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación A de Child-Pugh) con 8 controles emparejados, y 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación B de Child-Pugh) con 8 controles emparejados, la exposición a dosis múltiples de rilpivirina fue 47% mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve y 5% mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de dolutegravir o rilpivirina.

Polimorfismos de las enzimas metabolizadoras de fármacos

No existe evidencia de que los polimorfismos comunes de las enzimas metabolizadoras de fármacos alteren la farmacocinética de dolutegravir en un grado clínicamente significativo. En un meta-análisis que utilizó muestras de farmacogenómica recopiladas en los estudios clínicos en sujetos sanos, los sujetos con los genotipos UGT1A1 (n = 7) que confieren un metabolismo deficiente de dolutegravir, tuvieron una eliminación de dolutegravir 32% menor y un AUC 46% mayor que los sujetos con los genotipos asociados con el metabolismo normal mediante UGT1A1 (n = 41). Los polimorfismos de CYP3A4, CYP3A5 y NR1I2 no se asociaron con diferencias en la farmacocinética de dolutegravir.

No se prevé que la farmacocinética de rilpivirina sea vea afectada por los polimorfismos de las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Género

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del género sobre la exposición a dolutegravir.

No se han observado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de rilpivirina entre hombres y mujeres.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Raza

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron ningún efecto clínicamente relevante de la raza sobre la exposición a dolutegravir. La farmacocinética de dolutegravir después de la administración oral de dosis únicas en sujetos japoneses parece ser similar a los parámetros observados en sujetos Occidentales (EUA).

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de rilpivirina en pacientes infectados con VIH, indicaron que la raza no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a rilpivirina.

Coinfección con Hepatitis B o C

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección por el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir o a rilpivirina. Los sujetos con coinfección por hepatitis B fueron excluidos de los estudios con *JULUCA*.

Embarazo y postparto

La exposición a rilpivirina total después de la ingesta de rilpivirina 25 mg una vez al día como parte de un régimen antirretroviral, fue menor durante el embarazo (similar en el segundo y tercer trimestre) en comparación con el post-parto. La disminución de los parámetros farmacocinéticos de rilpivirina no unida (activa) durante el embarazo en comparación con el post-parto, fue menos marcada que la de rilpivirina total.

En las mujeres que recibieron rilpivirina 25 mg una vez al día durante el segundo trimestre del embarazo, la media de los valores intraindividuales para la $C_{máx}$, el AUC_{24h} y la $C_{mín}$ de rilpivirina total, respectivamente, fue 21%, 29% y 35% menor que en el post-parto; durante el 3er trimestre del embarazo, los valores de $C_{máx}$, AUC_{24h} y $C_{mín}$ fueron, respectivamente, 20%, 31% y 42% más bajos en comparación con el post-parto.

No existen datos farmacocinéticos sobre el uso de dolutegravir en el embarazo.

Estudios clínicos

La eficacia de *JULUCA* se apoya en los datos de 2 estudios aleatorizados, abiertos y controlados (SWORD-1 [201636] y SWORD-2 [201637]) en pacientes virológicamente suprimidos que cambian de su régimen antirretroviral actual (CAR) a dolutegravir más rilpivirina.

SWORD-1 y SWORD-2 son estudios idénticos de 148 semanas, Fase III, aleatorizados, multicéntricos, de grupos paralelos y de no inferioridad. Un total de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

1.024 sujetos adultos infectados con VIH-1 que estaban con un régimen antirretroviral supresor estable (que contenía 2 NRTI más un INI, un NNRTI o un PI) recibieron tratamiento en los estudios. Los sujetos fueron aleatorizados 1: 1 para continuar su CAR o cambiar a un régimen de dos fármacos con dolutegravir más rilpivirina administrados una vez al día. En la Semana 52, los sujetos que originalmente fueron asignados para continuar con su CAR y que permanecieron virológicamente suprimidos, cambiaron a dolutegravir más rilpivirina y se planea que se les dé seguimiento hasta la Semana 148. El criterio de valoración primario de eficacia para los estudios SWORD fue la proporción de sujetos con RNA del VIH-1 en plasma <50 copias / mL en la Semana 48 (algoritmo Snapshot para la población ITT-E).

En la basal, en el análisis agrupado, la mediana de edad de los sujetos fue de 43 años, 22% mujeres, 20% no blancos, 11% eran CDC Clase C (SIDA), y 11% tenían conteos de células CD4+ menores de 350 células por mm³; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. En el análisis agrupado, 54%, 26% y 20% de los sujetos estaban recibiendo un NNRTI, PI o INI (respectivamente) como su tercera clase de agente de tratamiento antes de la aleatorización, y era similar entre los grupos de tratamiento.

El análisis primario agrupado demostró que dolutegravir más rilpivirina no es inferior a CAR, con 95% de los sujetos en ambos grupos logrando el criterio de valoración primario de <50 copias / mL del RNA del VIH-1 en la Semana 48 con base en el algoritmo Snapshot (Tabla 3).

El criterio de valoración primario y otros desenlaces (incluyendo los desenlaces por las covariables basales clave) para los estudios combinados SWORD-1 y SWORD-2, se muestran en la Tabla 3.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tabla 3 Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado en la Semana 48 (algoritmo Snapshot)

	Datos agrupados de SWORD-1 y SWORD-2	
	DTG + RPV N=513	CAR N=511
RNA del VIH-1 <50 copias / mL	95%	95%
Diferencia entre tratamientos*	-0,2 (-3,0; 2,5)	
Falta de respuesta virológica†	<1%	1%
<u>Razones</u>		
Datos en la ventana no <50 copias / mL	0	<1%
Retirado por falta de eficacia	<1%	<1%
Retirado por otras razones, aunque no <50 copias/mL	<1%	<1%
Cambio de ART	0	<1%
Sin datos virológicos en la ventana de la Semana 48	5%	4%
<u>Razones</u>		
Retiro del estudio / fármaco del estudio debido a evento adverso o muerte	3%	<1%
Retiro del estudio / fármaco del estudio por otras razones	1%	3%
Datos faltantes durante la ventana, pero en el estudio	0	<1%
RNA del VIH-1 <50 copias / mL por covariables basales		
	n/N (%)	n/N (%)
CD4+ basal (células / mm³)		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
Tercera clase de agente de tratamiento basal		
INSTI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
NNRTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
PI	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Género		
Masculino	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Femenino	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
Raza		
Blanca	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Afro-Americana / Ascendencia Africana / Otros	91/92 (99%)	105 / 111 (95%)
Edad (años)		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)

* Ajustado para los factores de estratificación basal y evaluado utilizando un margen de no inferioridad de -8%.

† La no inferioridad de DTG + RPV en comparación con CAR en la proporción de sujetos clasificados como no respondedores virológicos, se demostró utilizando un margen de no inferioridad del 4%. Diferencia ajustada (CI del 95%) 0,6 (-1,7; 0,6)

CAR: actual tratamiento antiretroviral.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento

INSTI = inhibidor de la integrasa; NNRTI = inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa;

PI = inhibidor de proteasas

Niños

No hay datos de estudios clínicos con *JULUCA* en la población pediátrica.

Datos de seguridad preclínicos**Carcinogénesis / mutagénesis**

Dolutegravir no fue mutagénico ni clastogénico utilizando pruebas *in vitro* en bacterias y en células de mamífero cultivadas, y en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de roedores. Dolutegravir no fue cancerígeno en los estudios a largo plazo en ratones y ratas.

Rilpivirina fue evaluada en cuanto a su potencial carcinogénico a través de la administración mediante sonda nasogástrica en ratones y ratas hasta por 104 semanas. Se administraron dosis diarias de 20, 60 y 160 mg / kg / día en ratones y dosis de 40, 200, 500 y 1.500 mg / kg / día en ratas. Se observó un aumento en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares en ratones y ratas. Se observó un aumento en la incidencia de adenomas y / o carcinomas de células foliculares de la glándula tiroides en ratas. La administración de rilpivirina no ocasionó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de cualquier otra neoplasia benigna o maligna en ratones o ratas. Los hallazgos hepatocelulares observados en ratones y ratas, se consideran específicos de roedores, asociados con la inducción de enzimas hepáticas. No existe un mecanismo similar en los seres humanos; por lo tanto, estos tumores no son relevantes para los seres humanos. Los hallazgos de las células foliculares se consideran específicos de ratas, asociados con una mayor eliminación de tiroxina y no se consideran relevantes para los seres humanos. Con las dosis más bajas evaluadas en los estudios de carcinogenicidad, las exposiciones sistémicas (con base en el AUC) a rilpivirina fueron 21 veces (ratones) y 3 veces (ratas) mayores con respecto a las observadas en humanos con la dosis recomendada (25 mg una vez al día).

Rilpivirina ha sido negativa en el ensayo de mutación reversa de Ames *in vitro*, en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos y en el ensayo de linfoma de ratón de clastogenicidad *in vitro*, evaluada en ausencia y presencia de un sistema de activación metabólica. Rilpivirina no indujo daño cromosómico en la prueba *in vivo* de micronúcleo en ratones.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Toxicología reproductiva**Fertilidad**

Dolutegravir no afectó la fertilidad masculina o femenina en ratas con dosis hasta de 1.000 mg/kg/día, la dosis más alta evaluada (33 veces la exposición clínica humana de 50 mg con base en el AUC).

En ratas, no se observaron efectos sobre el apareamiento o la fertilidad con rilpivirina hasta 400 mg/kg/día (dosis que mostró toxicidad materna). Una dosis asociada con una exposición que es aproximadamente 40 veces más alta que la exposición en seres humanos con la dosis recomendada de 25 mg una vez al día).

Embarazo

La administración oral de dolutegravir en ratas preñadas con dosis hasta de 1.000 mg/kg diarios desde los días 6 a 17 de gestación, no provocó toxicidad materna, toxicidad del desarrollo o teratogenicidad (37,9 veces la exposición clínica humana de 50 mg con base en el AUC).

La administración oral de dolutegravir en conejos preñados con dosis hasta de 1.000 mg/kg al día desde los días 6 a 18 de gestación, no provocó toxicidad del desarrollo ni teratogenicidad (0,56 veces la exposición clínica humana de 50 mg basada en el AUC). En conejos, se observó toxicidad materna (disminución del consumo de alimentos, heces y orina escasas / ausentes, reducción de la ganancia de peso corporal) con 1.000 mg/kg (0,56 veces la exposición clínica humana de 50 mg basada en el AUC).

Los estudios en animales no han mostrado evidencia de toxicidad embrionaria o fetal relevante ni un efecto sobre la función reproductiva con rilpivirina. No se observó teratogenicidad con rilpivirina en ratas y conejos. Las exposiciones con los niveles sin efectos adversos observados (NOAEL) embrionarios y fetales en ratas y conejos fueron, respectivamente, 15 y 70 veces superiores a la exposición en seres humanos con la dosis recomendada de 25 mg una vez al día. En una evaluación del desarrollo pre y postnatal en ratas, rilpivirina no tuvo ningún efecto sobre el desarrollo de la descendencia durante la lactancia o después del destete cuando las madres fueron dosificadas hasta con 400 mg/kg/día.

Toxicología y / o farmacología de los animales

El efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir ha sido evaluado en estudios de toxicidad con dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El principal efecto de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos con dosis que producen exposiciones sistémicas aproximadamente 30 y 1,2 veces la exposición clínica humana de 50 mg con base en el AUC, respectivamente. Debido a que se considera

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del fármaco, los parámetros en mg / kg o mg / m² son determinaciones apropiadas de la cobertura de seguridad para esta toxicidad. La intolerancia GI en los monos ocurrió con 30 veces la dosis equivalente en mg / kg en humanos (basada en un humano de 50 kg) y 11 veces la dosis equivalente en mg/m² en humanos para una dosis clínica diaria total de 50 mg.

Se han realizado estudios toxicológicos en animales con rilpivirina en ratones, ratas, conejos, perros y monos cynomolgus. Los órganos y sistemas objetivo de toxicidad fueron la corteza suprarrenal y la biosíntesis de esteroides asociada (ratón, rata, perro, mono cynomolgus), los órganos reproductores (ratón hembra, perros macho y hembra), hígado (ratón, rata, perro), glándula tiroides y glándula pituitaria (rata), riñón (ratón, perro), sistema hematopoyético (ratón, rata, perro) y el sistema de coagulación (rata).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

DETALLES FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Comprimido:

(colocar listado cualitativo de excipientes de acuerdo a fórmula vigente)

Recubrimiento:

Opadry II Rosa 85F240164 contiene:
Alcohol polivinílico - Parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio
Macrogol / PEG
Talco
Óxido de hierro amarillo
Óxido de hierro rojo

(colocar listado cualitativo de excipientes de acuerdo a fórmula vigente)

Incompatibilidades

No se han identificado incompatibilidades.

Vida útil

La fecha de caducidad se indica en el envase.

Precauciones especiales para el almacenamiento

No almacenar a más de 30 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Mantenga el frasco bien cerrado. No retire el desecante.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JULUCA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de *JULUCA* se suministran en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) blancos con cierres de polipropileno a prueba de niños. Cada frasco contiene un desecante.

Instrucciones de uso/ manejo

No hay requisitos especiales para el uso o manejo de este producto.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Número de versión: GDS02/IP102