



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-3583-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 26 de Mayo de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000019-19-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000019-19-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. en representación de VIIV HEALTHCARE UK LIMITED solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF

/ 0 - 13/03/2020 09:29:49. PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 13/03/2020 09:29:49
agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional
de Medicamentos mediante el expediente nro. EX-2019-10155831.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a
los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de
nombre comercial JULUCA y nombre/s genérico/s RILPIVIRINA - DOLUTEGRAVIR, la que será importada a
la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de
inscripción, según lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante del
laboratorio VIIV HEALTHCARE UK LIMITED.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente
que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 -
16/08/2019 12:53:54, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 16/08/2019 12:53:54, PROYECTO
DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 16/08/2019 12:53:54, PROYECTO DE RÓTULO
DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 16/08/2019 12:53:54 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL
AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no
contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente
disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración
o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la
constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma VIIV HEALTHCARE UK LIMITED representada por
GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de
Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta
Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición,

cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000019-19-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.05.26 14:47:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.26 14:47:12 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

JULUCA DOLUTEGRAVIR 50 mg/RILPIVIRINA 25 mg Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aún cuando los síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos no listados en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es JULUCA y para qué se utiliza

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

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar JULUCA

No tome JULUCA:

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

No tome JULUCA si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos ya que pueden afectar al mecanismo de acción de JULUCA:

- dofetilida (un medicamento para tratar enfermedades del corazón)
- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina (medicamentos para tratar la epilepsia y para prevenir convulsiones)
- rifampicina, rifapentina (medicamentos para tratar algunas infecciones bacterianas, como tuberculosis)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (medicamentos utilizados para prevenir y tratar úlceras de estómago, ardor de estómago o reflujo)
- dexametasona (un corticosteroide utilizado en muchas afecciones como inflamación y reacciones alérgicas) cuando se toma por vía oral o inyectado, salvo como tratamiento a dosis única

- productos que contengan hipérico/hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (una planta utilizada para la depresión).

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar JULUCA.

Reacciones alérgicas

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

→ Lea la información sobre "Reacciones alérgicas" en la sección 4 de este prospecto.

Problemas hepáticos incluyendo hepatitis B y/o C

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

Esté atento a los síntomas importantes

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

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

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

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

Proteja a otras personas

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

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y JULUCA

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

JULUCA no se debe tomar con algunos otros medicamentos (ver "No tome JULUCA" en la sección 2).

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

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

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

multivitamínico durante las 6 horas antes de tomar JULUCA o hasta al menos 4 horas después de tomarlo (ver también la sección 3 "Cómo tomar JULUCA")

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

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

Embarazo

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

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

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

Si existe la posibilidad de quedar embarazada mientras recibe JULUCA, debe utilizar un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, un preservativo) junto con otros métodos anticonceptivos, como los orales (píldora) u otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo, implantes, inyecciones) para evitar el embarazo.

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

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con JULUCA comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

Lactancia

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

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

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

→ **Consulte a su médico de inmediato.**

Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con JULUCA comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

Conducción y uso de máquinas

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

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

JULUCA contiene lactosa

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

3. Cómo tomar JULUCA

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

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

Rifabutina

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

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

→ Consulte a su médico para que le informe acerca de tomar rifabutina con JULUCA.

Medicamentos antiácidos

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

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

→ Consulte a su médico para que le informe acerca de tomar medicamentos antiácidos con JULUCA.

Suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos

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

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

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

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

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

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

→ Consulte a su médico para que le informe sobre cómo tomar estos medicamentos con JULUCA.

Si toma más JULUCA del que debe

Si toma más cantidad de comprimidos de JULUCA, contacte a su médico o farmacéutico de inmediato. Si es posible, muéstreles la caja de JULUCA.

Si olvidó tomar JULUCA

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

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

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

No interrumpa el tratamiento con JULUCA sin el consejo de su médico

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Reacciones alérgicas

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

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

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

Efectos adversos muy frecuentes

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

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

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

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

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- apetito disminuido
- erupción
- picor (*prurito*)
- malestar (vómitos)
- dolor o molestias de estómago (*dolor abdominal*)
- gases (*flatulencia*)
- sensación de somnolencia
- trastornos del sueño
- sueños anormales
- falta de energía (*fatiga*)
- depresión (sensación de tristeza profunda y falta de autoestima)
- ánimo deprimido
- ansiedad
- boca seca.

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

- aumento en los niveles de enzimas producidas en los músculos (creatinfosfoquinasa)
- disminución del número de plaquetas (intervienen en la coagulación de la sangre)
- recuento de glóbulos blancos disminuido
- descenso en la hemoglobina
- aumento de triglicéridos (un tipo de grasa)

- aumento de lipasa (una enzima implicada en la digestión de las grasas)
- aumento en la bilirrubina (prueba de función hepática) en su sangre.

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

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

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- falla hepática (los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos u orina anormalmente oscura).

No conocida

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

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

Otros posibles efectos adversos

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

Síntomas de infección e inflamación

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

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

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

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

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

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

Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos

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

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

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

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

Si nota alguno de estos síntomas:

→ Informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

5. Como conservar JULUCA

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

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

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

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

6. Contenido del envase e información adicional**Composición de JULUCA**

- Los principios activos son dolutegravir y rilpivirina. Cada comprimido contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir y rilpivirina hidrocloreto equivalente a 25 mg de rilpivirina.
- Los demás componentes son: Manitol; Celulosa microcristalina; Povidona K29/32; Glicolato de almidón sódico; Estearil fumarato de sodio; Lactosa monohidrato; Croscarmelosa sódica; Povidona K30; Polisorbato 20; Celulosa microcristalina silicificada; Estearato de magnesio; Opadry II Rosa 85F240164.
- Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis, esto es, esencialmente "libre de sodio".

Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

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

LIBRE DE GLUTEN

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.
Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Establecimiento elaborador a granel: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Reino Unido.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., Aranda de Duero, Burgos, España.
Importado por: GlaxoSmithKline Argentina S.A. - Carlos Casares 3690, (B1644BCD), Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

REFERENCIA EMEA/COMBINED/H/4427

Fecha de última revisión:/...../..... - Disp. N°.....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes



GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA
SOCIEDAD ANONIMA
CUIT 30517130032
GERENCIA GENERAL



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

JULUCA DOLUTEGRAVIR 50 mg/RILPIVIRINA 25 mg Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de JULUCA contiene: Dolutegravir sódico 52,62 mg (equivalente a 50 mg de Dolutegravir); Rilpivirina hidrocloreto 27,50 mg (equivalente a 25 mg de Rilpivirina); Manitol 203,135 mg; Celulosa microcristalina 60,00 mg; Povidona K29/32 15,00 mg; Glicolato de almidón sódico 33,90 mg; Estearil fumarato de sodio 6,00 mg; Lactosa monohidrato 55,145 mg; Croscarmelosa sódica 1,10 mg; Povidona K30 3,25 mg; Polisorbato 20 0,35 mg; Celulosa microcristalina silicificada 40,00 mg; Estearato de magnesio 2,00 mg; Opadry II Rosa 85F240164 15,00 mg.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido recubierto contiene 52 mg de lactosa (como monohidrato).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antivirales para uso sistémico, antivirales para el tratamiento de la infección por HIV, combinaciones. Código ATC: J05AR21.

INDICACIONES

JULUCA está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) en adultos que están virológicamente suprimidos (ARN del HIV-1 <50 copias/ml) en un régimen antirretroviral estable de al menos seis meses, sin antecedentes de fracaso virológico, y sin resistencia conocida o sospechada a cualquier inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido o inhibidor de la integrasa (ver **Propiedades farmacodinámicas**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Dolutegravir inhibe la integrasa del HIV 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 HIV.

Rilpivirina es un inhibidor diarilpirimidínico de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNTRI) del HIV-1.

La actividad de rilpivirina se basa en una inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del HIV-1.

Rilpivirina no inhibe las polimerasas α , β y γ del ADN celular humano.

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral en cultivo celular

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

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

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

Efecto en el suero humano y proteínas séricas

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

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

Resistencia

Resistencia in vitro

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Para dolutegravir, cuando se utilizó la cepa de laboratorio HIV-1 IIB 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 estudios de selección utilizando cepas aisladas clínicas de subtipo B, se observó la mutación R263K en los cinco cepas aisladas (tras 20 semanas y en adelante). En cepas de subtipo C (n=2) y A/G (n=2) la sustitución en la integrasa R263K se seleccionó en una cepa, y la G118R en dos. Durante el desarrollo clínico en fase III, la mutación R263K se notificó en dos pacientes pretratados con TAR y naïve a INI con los subtipos B y C, pero sin efectos sobre la sensibilidad a dolutegravir *in vitro*. G118R reduce la sensibilidad a dolutegravir en mutagénesis dirigida (FC 10), pero no se detectó en pacientes que recibieron dolutegravir en el programa de Fase III.

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

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

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

Resistencia in vivo

Dos pacientes de los estudios agrupados SWORD-1 (201636) y SWORD-2 (201637) para cada rama de tratamiento sufrieron fracaso virológico confirmado que condujo a la discontinuación en cualquier

momento, antes de la semana 48. En un sujeto con falta de adherencia documentada que recibía dolutegravir más rilpivirina, se identificó una mutación asociada a resistencia a NNTRI (K101K/E, población mixta), sin reducir la sensibilidad a rilpivirina (FC=1,2). No se observó resistencia a INI. La carga viral de este paciente en la visita de sospecha de fracaso fue de 1.059.771 copias/ml y <50 copias/ml en la visita de discontinuación por fracaso. No se observaron sustituciones asociadas a resistencias al tratamiento para los otros tres sujetos que sufrieron fracaso virológico confirmado.

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

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

En el análisis agrupado de resistencias a semana 48 de los ensayos de Fase III de rilpivirina en pacientes sin tratamiento previo, 62 pacientes con fracaso virológico (de un total de 72) del grupo de rilpivirina presentaban datos sobre resistencias en el momento basal y en el momento del fracaso. En este análisis, las mutaciones asociadas a resistencia (RAMs) a los NNTRI 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 la semana 48, 31 de los 62 fracasos virológicos a rilpivirina tenían RAMs tanto a NNTRI como a NTRI; 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 la semana 96. Desde el análisis a la semana 48 hasta la semana 96, se produjeron 24 (3,5%) y 14 (2,1%) fracasos virológicos adicionales en la rama de rilpivirina y en la de efavirenz, respectivamente.

Resistencia cruzada

Mutagénesis dirigida frente a INI

La actividad de dolutegravir se determinó frente a un conjunto de 60 cepas de HIV-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: 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 NNTRI

En un conjunto de 67 cepas de laboratorio recombinantes del HIV-1 con una sustitución de aminoácidos en posiciones de la TI asociadas a resistencia a los NNTRI, incluidas las más frecuentes K103N e Y181C, rilpivirina mostró actividad antiviral (FC \leq BCO) frente a 64 (96%) de estas cepas. Las únicas mutaciones asociadas a resistencia que se asociaron a una pérdida de sensibilidad a rilpivirina fueron: K101P, Y181I e Y181V. La presencia de K103N, por sí misma, no produjo una reducción en la sensibilidad a rilpivirina, sin embargo, la combinación de K103N y L100I resultó en una reducción de 7 veces la sensibilidad a rilpivirina.

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

Cepas clínicas recombinantes

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

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

Pacientes adultos sin tratamiento previo infectados por el HIV-1

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

Efectos en el electrocardiograma

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

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

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 un tratamiento antirretroviral (con 2 NTRI más un INI, un NNTRI, o un IP) a un régimen 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 primer o segundo tratamiento antirretroviral, sin antecedentes de fracaso virológico, no tenían resistencia sospechada o conocida a ningún antirretroviral y con supresión virológica estable (ARN del HIV-1 <50 copias/ml) durante al menos 6 meses antes del cribado. Se aleatorizó a los pacientes 1:1 para continuar su tratamiento (TAR vigente) o cambiar al tratamiento con dolutegravir más rilpivirina una vez al día. La variable principal de eficacia para los estudios SWORD fue la proporción de sujetos con ARN del HIV-1 <50 copias/ml plasmático a la 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 ambas ramas 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 CDC. La mediana del recuento de células CD4⁺ fue en torno a 600 células/mm³, con un 11% teniendo un recuento de células CD4⁺ menor de 350 células/mm³. En el análisis agrupado, 54%, 26% y 20% de los sujetos estaban recibiendo NNTRI, IP, o INI (respectivamente) como tercer agente basal de tratamiento antes de la aleatorización.

El análisis primario agrupado demostró que dolutegravir más rilpivirina fue no inferior al TAR con el que venían los sujetos, con un 95% de sujetos en ambos grupos que alcanzaron el objetivo primario de ARN del HIV-1 <50 copias/ml plasmático a la semana 48 en base al algoritmo *Snapshot* (Tabla 1). El objetivo primario y otros resultados (incluidos los resultados de covariables basales claves) del análisis agrupado SWORD-1 y SWORD-2 se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado a la semana 48 (algoritmo Snapshot)

	Análisis agrupado SWORD-1 y SWORD-2 ***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	TAR vigente N=511 n (%)
ARN del HIV-1 <50 copias/ml	486 (95%)	485 (95%)
Diferencia de tratamiento*	-0,2 (-3,0 a 2,5)	
Sin respuesta virológica **	3 (<1%)	6 (1%)
<u>Razones</u>		
Datos en ventana no <50 copias/ml	0	2 (<1%)
Interrupción por falta de eficacia	2 (<1%)	2 (<1%)
Interrupción por otras razones no <50 copias/ml	1 (<1%)	1 (<1%)
Cambio en TAR	0	1 (<1%)
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48	24 (5%)	20 (4%)
<u>Razones</u>		
Interrupción por evento adverso o muerte	17 (3%)	3 (<1%)
Interrupción por otros motivos	7 (1%)	16 (3%)
Sin datos en la ventana pero sí en el estudio	0	1 (<1%)
ARN del HIV-1 <50 copias/ml según covariables basales	n/N (%)	n/N (%)
CD4* (células/ mm ³) basales		
<350	51/58 (88%)	46/52 (88%)
≥350	435/455 (96%)	439/459 (96%)
3 ^{er} agente basal		
INI	99/105 (94%)	92/97 (95%)
NNTRI	263/275 (96%)	265/278 (95%)
IP	124/133 (93%)	128/136 (94%)
Sexo		
Masculino	375/393 (95%)	387/403 (96%)
Femenino	111/120 (93%)	98/108 (91%)
Raza		
Caucásica	395/421 (94%)	380/400 (95%)
Afro-americana/herencia africana/otras	91/92 (99%)	105/111 (95%)
Edad (años)		
<50	350/366 (96%)	348/369 (94%)
≥50	136/147 (93%)	137/142 (96%)
* 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 vigente, 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 objetivo primario de eficacia (ARN del HIV-1 <50 copias/ml plasmático a semana 48 (en base al algoritmo Snapshot) para DTG+RPV versus TAR vigente 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 rama de tratamiento.		
TAR = tratamiento antirretroviral; DTG+RPV = dolutegravir más rilpivirina;		
INI = Inhibidor de la integrasa; NNTRI = Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa		
IP = Inhibidor de la proteasa.		

Efectos en los huesos

En el subestudio DEXA la media de 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 otros 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 el embarazo.

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

En los datos limitados de un pequeño número de mujeres que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día en combinación con el tratamiento base, la exposición total (AUC) a dolutegravir fue un 37% menor durante el segundo trimestre del embarazo y un 29% menor durante el 3^{er} trimestre de embarazo, comparado con el posparto (6-12 semanas). De los 29 sujetos que completaron el estudio, 27 sujetos estaban suprimidos al final del estudio. No se identificó transmisión de madre a hijo. Aunque se confirmó que 24 recién nacidos no estaban infectados, 5 eran indeterminados debido a una prueba incompleta, ver las secciones **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN; ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Propiedades farmacocinéticas.**

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

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

Absorción

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

JULUCA se debe tomar con una comida para conseguir una absorción óptima de rilpivirina (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). 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 en, aproximadamente, un 87% y la C_{max} en, aproximadamente, un 75%. El AUC (0- ∞) de rilpivirina aumentó en un 57% y 72% y la C_{max} en un 89% y 117%, con comidas con un moderado y alto contenido en grasa, respectivamente, comparado con la toma en ayunas.

Tomar JULUCA en ayunas o con solo una bebida nutricional rica en proteínas, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que posiblemente podría reducir el efecto terapéutico de JULUCA.

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

Distribución

Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99%) a proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vitro*. El volumen aparente de distribución en pacientes infectados por el HIV 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 al 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 un régimen estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la CI_{50}).

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

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

Metabolismo

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

Interacciones medicamentosas

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

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

Eliminación

Dolutegravir tiene una vida media de eliminación terminal de ~14 horas. El clearance oral aparente (CL/F) es, aproximadamente, 1 l/h en pacientes infectados por el HIV, basado en un análisis de farmacocinética poblacional.

La vida media 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

Niños

No se ha estudiado en pacientes pediátricos ni JULUCA ni la combinación de dolutegravir y rilpivirina por separado. No se pueden hacer recomendaciones posológicas en pacientes pediátricos, ya que no hay datos suficientes (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes infectados por el HIV-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 HIV-1 sin tratamiento antirretroviral 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 HIV-1 naïve a tratamiento que recibieron rilpivirina 25 mg una vez al día. No hubo impacto del peso corporal en la farmacocinética de rilpivirina en pacientes pediátricos en el estudio C213 (33 a 93 kg), de forma similar a lo que se observó en adultos.

Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional utilizando datos en adultos infectados por el HIV-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 clearance 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) comparados con controles sanos. La exposición a dolutegravir disminuyó, aproximadamente, un 40% en sujetos con insuficiencia renal grave. Se desconoce el mecanismo que explique esta disminución. La farmacocinética de rilpivirina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

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

Insuficiencia hepática

Dolutegravir y rilpivirina se metabolizan y eliminan principalmente por el hígado. Se administró una dosis única de 50 mg de dolutegravir a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B Child-Pugh) y a 8 controles sanos adultos pareados. 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 pareados, y 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child Pugh) con 8 controles pareados, la exposición a dosis múltiples de rilpivirina fue un 47% mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve y un 5% mayor en aquellos con insuficiencia hepática moderada. Sin embargo, no se puede descartar que la exposición a rilpivirina farmacológicamente activa, no unida a proteínas, se vea aumentada de manera significativa en insuficiencia hepática moderada.

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

Género

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 (HCV por sus siglas en inglés) 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-HCV fueron excluidos de los estudios con la combinación de dolutegravir y rilpivirina.

Embarazo y posparto

No hay datos farmacocinéticos disponibles para la combinación de dolutegravir y rilpivirina durante el embarazo. En los datos limitados de un pequeño número de mujeres en el estudio IMPAACT P1026 que recibieron 50 mg de dolutegravir una vez al día durante el 2^{do} trimestre de embarazo, los valores intraindividuales medios de los valores de C_{max} , AUC_{24h} y C_{24h} de dolutegravir total fueron, respectivamente, 26%, 37% y 51% más bajos comparados con el posparto; durante el 3^{er} trimestre del embarazo, los valores de C_{max} , AUC_{24h} y C_{min} fueron, respectivamente, 25%, 29% y 34% menores comparados con el posparto (ver las secciones **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **Fertilidad, embarazo y lactancia**).

En mujeres que recibieron 25 mg de rilpivirina una vez al día durante el segundo trimestre de embarazo, los valores intraindividuales medios para C_{max} , AUC_{24h} y C_{min} de rilpivirina total fueron, respectivamente, 21%, 29% y 35% más bajos comparados con los del posparto; durante el tercer trimestre de embarazo, los valores de C_{max} , AUC_{24h} y C_{min} fueron, respectivamente, 20%, 31% y 42% más bajos comparados con los del posparto (ver las secciones **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **Fertilidad, embarazo y lactancia**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

JULUCA debe ser prescripto por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por el HIV.

Posología

La dosis recomendada de JULUCA es de un comprimido una vez al día. JULUCA se debe tomar con una comida (ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Existen medicamentos con dolutegravir o rilpivirina por separado disponibles para aquellos casos en que está indicada la interrupción o el ajuste de dosis de uno de los principios activos (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). En estos casos, el médico debe hacer referencia a los prospectos de estos medicamentos.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida una dosis de JULUCA, debe tomar JULUCA 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 debe tomar la dosis olvidada y simplemente reanuda el tratamiento posológico habitual.

Si el paciente vomita dentro de las 4 horas desde la toma de JULUCA, debe tomar otro comprimido de JULUCA con una comida. Si el paciente vomita pasadas más de 4 horas tras la toma de JULUCA, el paciente no debe tomar 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 **Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, la combinación de JULUCA con un inhibidor potente del CYP3A solo se usará si el beneficio supera el riesgo. No hay datos disponibles en sujetos que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas en esta población (ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child Pugh). JULUCA se usará con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh); por lo tanto, JULUCA no está recomendado en estos pacientes (ver **Propiedades farmacocinéticas**).

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 **Propiedades farmacocinéticas**, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Embarazo

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de JULUCA en el embarazo. Hay datos limitados disponibles relativos al uso de dolutegravir durante el embarazo. Se observaron exposiciones menores a dolutegravir y rilpivirina durante el embarazo. No se pueden hacer recomendaciones para ajustar la dosis de JULUCA. Por lo tanto, no se recomienda utilizar JULUCA durante el embarazo (ver las secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, **Fertilidad**, **embarazo** y **lactancia**, **Propiedades farmacodinámicas** y **Propiedades farmacocinéticas**).

Modo de administración

Vía oral

JULUCA se administrará por vía oral, una vez al día, con una comida (ver **Propiedades farmacocinéticas**). Se recomienda que el comprimido recubierto se trague entero con agua y no se mastique ni triture.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes listados en la **FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**.

No se debe administrar conjuntamente con los siguientes medicamentos:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Transmisión del HIV

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con un tratamiento antirretroviral eficaz reduce de manera sustancial el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las guías nacionales, para prevenir la transmisión.

Reacciones de hipersensibilidad

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

Cardiovascular

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

Infecciones oportunistas

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

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 HIV y/o exposición a largo plazo a tratamiento antirretroviral combinado (TARV). 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 HIV 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 que no estaban co-infectados. Se recomienda controlar la función hepática en pacientes co-infectados por hepatitis B y/o C.

Interacciones con otros medicamentos

JULUCA no se debe administrar con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento del HIV (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

JULUCA no se debe administrar conjuntamente con antagonistas de receptores H₂. Se recomienda que estos medicamentos se administren 12 horas antes o 4 horas después de administrar JULUCA (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

JULUCA no se debe administrar conjuntamente con antiácidos. Se recomienda que estos medicamentos se administren 6 horas antes o 4 horas después de administrar JULUCA (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Los suplementos de calcio o hierro, o multivitaminas se deben administrar al mismo tiempo que JULUCA, con una comida. En el caso en que no se pudieran tomar suplementos de calcio o hierro, o multivitaminas al mismo tiempo que JULUCA, se recomienda administrar estos suplementos 6 horas antes o 4 horas después de tomar JULUCA (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción**).

Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Se debe tener en cuenta el ajuste de dosis de metformina al comenzar e interrumpir la administración conjunta de JULUCA con metformina para mantener el control glucémico (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción**). La metformina se elimina por vía renal y, por lo tanto, es importante controlar la función renal cuando se está en tratamiento con ésta y con JULUCA. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (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.

JULUCA no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga dolutegravir o rilpivirina, excepto en caso de administración conjunta con rifabutina (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Embarazo

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de JULUCA en el embarazo. Se dispone de datos limitados relativos al uso de dolutegravir durante el embarazo. Se observaron exposiciones más bajas a dolutegravir o rilpivirina cuando se tomaron durante el embarazo una vez al día, en combinación con un esquema basal. En los estudios de Fase 3, la exposición más baja a rilpivirina, similar a la observada durante el embarazo, se asocia a un mayor riesgo de fracaso virológico. No se pueden hacer recomendaciones para ajustar la dosis de JULUCA. Por lo tanto, no se recomienda el uso de JULUCA durante el embarazo (ver **Fertilidad, embarazo y lactancia, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas**).

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el HIV que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el TARV, 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 TARV. 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 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 problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

JULUCA está pensado para usarse como régimen completo para el tratamiento de la infección por el HIV-1 y no se debe administrar junto con otros antirretrovirales para el tratamiento del HIV. Por lo tanto, no se proporciona información con respecto a interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales. JULUCA contiene dolutegravir y rilpivirina, por lo 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 UGT1A1. 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 2). La administración conjunta de JULUCA y otros medicamentos que inhiben estas enzimas puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 2).

La absorción de dolutegravir se ve reducida por determinados medicamentos antiácidos (ver Tabla 2).

Rilpivirina se metaboliza principalmente por CYP3A. Los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden por lo tanto afectar al aclaramiento de rilpivirina (ver **Propiedades farmacocinéticas**). La administración conjunta de JULUCA 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 JULUCA (ver Tabla 2). La administración conjunta de JULUCA con medicamentos que inhiben el CYP3A puede dar lugar al aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (ver Tabla 2).

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

Efecto de dolutegravir y rilpivirina en la farmacocinética de otros medicamentos

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

In vitro, dolutegravir inhibió el transportador de cationes orgánico renal (OCT) 2 y el transportador de expulsión de toxinas y multifármaco 1 (MATE-1). *In vivo*, se observó en los pacientes un descenso del aclaramiento de creatinina del 10-14% (fracción de secreción dependiente de OCT2 y transportador MATE-1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos para los cuales la excreción sea dependiente de OCT2 o MATE-1 (ej. dofetilida, metformina) (ver Tabla 2 y las secciones **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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.

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

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

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

Tabla de interacciones

En la Tabla 2 se enumeran las interacciones seleccionadas establecidas y teóricas entre dolutegravir, rilpivirina y medicamentos administrados conjuntamente.

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

Tabla 2: Interacciones con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
Principios activos antivirales		

Tenofovir disoproxil/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8%	No se requiere ajuste de dosis.
Tenofovir disoproxil/rilpivirina ^{1,2}	Tenofovir ↔ Rilpivirina AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ Tenofovir AUC ↑ 23% C _{min} ↑ 24% C _{max} ↑ 19%	
Tenofovir alafenamida/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Tenofovir alafenamida/rilpivirina ¹	Rilpivirina ↔	
Lamivudina/dolutegravir	Dolutegravir ↔	No se requiere ajuste de dosis.
Lamivudina/rilpivirina	Rilpivirina ↔ (No estudiado)	
Entecavir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Entecavir/rilpivirina	Rilpivirina ↔ (No estudiado)	
Boceprevir/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 8%	No se requiere ajuste de dosis.
Boceprevir/rilpivirina	Boceprevir ↔ (controles históricos). Rilpivirina ↑ (no estudiado, inhibición de enzimas CYP3A)	
Daclatasvir/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45%	No se requiere ajuste de dosis.
Daclatasvir/rilpivirina	Daclatasvir ↔ Rilpivirina ↔	
Simeprevir/dolutegravir	Dolutegravir ↔	No se requiere ajuste de dosis.
Simeprevir/rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C _{min} ↑ 25% C _{max} ↔ Simeprevir ↔ AUC ↔ C _{min} ↔	

	$C_{max} \uparrow 10\%$		
Sofosbuvir/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.	
Sofosbuvir/rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ $C_{max} \uparrow 21\%$ Metabolito de sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{max} ↔		
Ledipasvir/sofosbuvir /dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.	
Ledipasvir/sofosbuvir /rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↓ 5% C_{min} ↓ 7% C_{max} ↓ 3% Ledipasvir ↔ AUC ↑ 2% C_{min} ↑ 2% C_{max} ↑ 1% Sofosbuvir ↔ AUC ↑ 5% C_{max} ↓ 4% Metabolito de sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↑ 8% C_{min} ↑ 10% C_{max} ↑ 8%		
Sofosbuvir/velpatasvir /dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.	
Sofosbuvir/velpatasvir /rilpivirina	Rilpivirina ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Velpatasvir ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔		
Ribavirina/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.	
Ribavirina/rilpivirina	Rilpivirina ↔ (No estudiado)		

Otros principios activos		
Antiarrítmicos		
Dofetilida/dolutegravir	Dofetilida ↑ No estudiado. Aumento potencial por inhibición del transportador OCT2.	Dolutegravir y dofetilida no se deben administrar de manera conjunta debido a toxicidad potencialmente mortal causada por la alta concentración de dofetilida (ver CONTRAINDICACIONES).
Digoxina/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Digoxina/rilpivirina ¹	Rilpivirina ↔ Digoxina AUC ↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
Antiepilépticos		
Carbamazepina/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _r ↓ 73%	Los inductores metabólicos pueden disminuir de forma significativa las concentraciones plasmáticas de dolutegravir/rilpivirina dando lugar a una pérdida del efecto terapéutico. La administración conjunta de JULUCA con estos inductores metabólicos está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES).
Carbamazepina/rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).	
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital/dolutegravir	Dolutegravir ↓ No estudiado. Se esperan reducciones debido a la inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición a la observada con carbamezepina	Los inductores metabólicos pueden disminuir de forma significativa las concentraciones plasmáticas de dolutegravir/rilpivirina dando lugar a una pérdida del efecto terapéutico. La administración conjunta de JULUCA con estos inductores metabólicos está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES).
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital/rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).	

<i>Antimicóticos azólicos</i>		
Ketoconazol/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Ketoconazol/rilpivirina ^{1,2}	Rilpivirina AUC ↑ 49% C _{min} ↑ 76% C _{max} ↑ 30% (inhibición de las enzimas CYP3A). Ketoconazol AUC ↓ 24% C _{min} ↓ 66% C _{max} ↔ (inducción de las enzimas CYP3A debido a dosis altas de rilpivirina en el estudio).	
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis!
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/rilpivirina	Rilpivirina ↑ No estudiado. Puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de enzimas CYP3A).	
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
Hipérico (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 carbamezepina.	La administración conjunta puede causar disminución en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de JULUCA. La administración conjunta de JULUCA con la hierba de San Juan está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES).
Hipérico (hierba de San Juan)/rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).	

<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>		
<p>Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/dolutegravir</p> <p>Omeprazol/rilpivirina^{1,2}</p> <p>Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↔ (No estudiado)</p> <p>Rilpivirina AUC ↓ 40% C_{min} ↓ 33% C_{max} ↓ 40% (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).</p> <p>Omeprazol AUC ↓ 14% C_{min} NA C_{max} ↓ 14%</p> <p>Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).</p>	<p>La administración conjunta puede causar disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de JULUCA. Está contraindicada la administración conjunta de JULUCA con inhibidores de la bomba de protones (ver CONTRAINDICACIONES).</p>
<i>Antagonistas de los receptores H₂</i>		
<p>Famotidina Cimetidina Nizatidina Ranitidina/dolutegravir</p> <p>Famotidina/rilpivirina^{1,2} 40 mg dosis única tomada 12 horas antes que rilpivirina</p> <p>Famotidina/rilpivirina^{1,2} 40 mg dosis única tomada 2 horas antes que rilpivirina</p> <p>Famotidina/rilpivirina^{1,2} 40 mg dosis única tomada 4 horas después de rilpivirina</p> <p>Cimetidina Nizatidina Ranitidina/rilpivirina</p>	<p>Dolutegravir ↔ (No estudiado)</p> <p>Rilpivirina AUC ↓ 9% C_{min} NA C_{max} ↔</p> <p>Rilpivirina AUC ↓ 76% C_{min} NA C_{max} ↓ 85% (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).</p> <p>Rilpivirina AUC ↑ 13% C_{min} NA C_{max} ↑ 21%</p> <p>Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida</p>	<p>La combinación de JULUCA y antagonistas de receptores H₂ se debe usar con especial precaución. Solo se pueden utilizar los antagonistas de receptores H₂ que se pueden tomar una vez al día.</p> <p>Los antagonistas de receptores H₂ se deben tomar bien separados en el tiempo desde la administración de JULUCA (mínimo 4 horas después o 12 horas antes).</p>

	debido al aumento del pH gástrico).	
Antiácidos y suplementos		
Antiácidos (ej. Hidróxido de aluminio y magnesio, y/o carbonato cálcico)/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74% (Complejo de unión a iones polivalentes).	La combinación de JULUCA y antiácidos se debe usar con especial precaución. Los antiácidos se deben tomar bien separados en el tiempo desde la administración de JULUCA (mínimo 6 horas antes o 4 horas después).
Antiácidos (ej. Hidróxido de aluminio y magnesio, y/o carbonato cálcico)/rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (absorción reducida debido al aumento del pH gástrico).	
Suplementos de calcio/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes).	La combinación de JULUCA y suplementos se debe usar con especial precaución. Los suplementos de calcio, hierro o multivitamínicos se deben tomar al mismo tiempo que JULUCA con comida.
Suplementos de hierro/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes).	Si los suplementos de calcio, de hierro o multivitamínicos no se pueden administrar al mismo tiempo que JULUCA, 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 ¹	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes).	
Corticosteroides		
Prednisona/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _r ↑ 17%	No se requiere ajuste de dosis.
Prednisona/rilpivirina	Rilpivirina ↔ (No estudiado)	
Dexametasona/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	La administración conjunta puede causar descensos significativos en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de JULUCA. Está contraindicada la administración conjunta de JULUCA con dexametasona sistémica (excepto como dosis única) ver CONTRAINDICACIONES . Se deben considerar otras alternativas, en especial para el tratamiento a largo plazo.
Dexametasona/rilpivirina (sistémica, excepto para uso en dosis única)	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan descensos dosis dependientes en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).	
Antidiabéticos		
Metformina/dolutegravir ¹	Metformina ↑ AUC ↑ 79%	Se debe considerar un ajuste de dosis de metformina cuando se empiece y acabe la

Metformina/rilpivirina ¹	<p>C_{min} NA C_{max} ↑ 66%</p> <p>Metformina AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔</p>	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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Antimicobacterianos		
Rifampicina/dolutegravir ¹ Rifampicina/rilpivirina ^{1,2}	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_T ↓ 72% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A);</p> <p>Rilpivirina AUC ↓ 80% C_{min} ↓ 89% C_{max} ↓ 69% (inducción de enzimas CYP3A).</p> <p>Rifampicina AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔</p> <p>25-desacetil-rifampicina AUC ↓ 9% C_{min} NA C_{max} ↔</p>	La administración conjunta puede causar descensos significativos en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de JULUCA. La administración conjunta de JULUCA con rifampicina está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES).
Rifabutina/dolutegravir ¹ Rifabutina/rilpivirina ¹ 300 mg una vez al día ² 300 mg una vez al día (+ 25 mg rilpivirina una vez al día)	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_T ↓ 30% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A).</p> <p>Rifabutina AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔</p> <p>Rilpivirina AUC ↓ 42% C_{min} ↓ 48% C_{max} ↓ 31%</p>	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, por el tiempo que dure la administración conjunta (existe disponible una formulación separada de rilpivirina para este ajuste de dosis, ver POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

300 mg una vez al día (+ 50 mg rilpivirina una vez al día)	Rilpivirina AUC ↑ 16%* C _{min} ↔* C _{max} ↑ 43%* * comparada con 25 mg de rilpivirina sola una vez al día (inducción de enzimas CYP3A).	
Rifapentina/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (No estudiado)	La administración conjunta puede causar descensos significativos en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Esto puede dar lugar a pérdida del efecto terapéutico de JULUCA (inducción de enzimas CYP3A). Está contraindicada la administración conjunta de JULUCA con rifapentina (ver CONTRAINDICACIONES).
Rifapentina/rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.	
Antimaláricos		
Arteméter/lumefantrina/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	La combinación de JULUCA con arteméter/lumefantrina se debe usar con precaución.
Arteméter/lumefantrina/rilpivirina	Rilpivirina ↓ No estudiado. Se espera disminución en la exposición a rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A).	
Atovacuona/proguanil/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Atovacuona/proguanil/rilpivirina	Rilpivirina ↔ No estudiado.	

<i>Antibióticos macrólidos</i>		
Claritromicina Eritromicina/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	Cuando sea posible, se deben considerar otras opciones, como azitromicina.
Claritromicina Eritromicina/rilpivirina	Rilpivirina ↑ No estudiado. Se espera exposición aumentada de rilpivirina (inhibición de enzimas CYP3A).	
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinil estradiol (EE) ¹ y Norelgestromina (NGMN) ¹ /dolutegravir	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir o rilpivirina no cambiaron de forma clínicamente relevante las concentraciones plasmáticas de etinil estradiol y norelgestromina (dolutegravir) o noretindrona (rilpivirina). No se requiere ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran conjuntamente con JULUCA.
Etinil estradiol (EE) ¹ y Noretindrona ¹ /rilpivirina	Rilpivirina ↔* EE ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑ 17% Noretindrona ↔ AUC ↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ *basado en controles históricos.	
<i>Analgésicos</i>		
Metadona/dolutegravir ¹	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 1%	No se requieren ajustes de dosis cuando se inicia la administración conjunta de metadona con JULUCA. Sin embargo, se recomienda un control clínico, ya que es posible que el tratamiento de mantenimiento de metadona tenga que ajustarse en algunos pacientes.
Metadona/rilpivirina ¹	Rilpivirina: AUC ↔* C _{min} ↔* C _{max} ↔* R(-) metadona: AUC ↓ 16% C _{min} ↓ 22% C _{max} ↓ 14% * basado en controles históricos.	
Paracetamol/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Paracetamol/rilpivirina ^{1,2}	Rilpivirina AUC ↔ C _{min} ↑ 26% C _{max} ↔	

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

Vardenafilo Tadalafilo/dolutegravir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No se requiere ajuste de dosis.
Vardenafilo Tadalafilo/rilpivirina	Rilpivirina ↔ (No estudiado)	

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

² 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 **Propiedades farmacodinámicas**). JULUCA se debe administrar con precaución cuando se administra de forma conjunta con medicamentos con riesgo conocido de *Torsade de Pointes*.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:

Carcinogénesis y mutagénesis

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

Rilpivirina ha dado negativo en ausencia y presencia de un sistema de activación metabólica en el análisis *in vitro* de mutación inversa de Ames y en el análisis *in vitro* de clastogenia en células de linfoma de ratón. Rilpivirina no provocó lesiones cromosómicas en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón. Los estudios de carcinogenicidad con rilpivirina en ratones y ratas revelaron potencial tumorigénico específico para estas especies, pero se consideró como no relevante para los humanos.

Estudios de toxicología para la reproducción

Dolutegravir no afectó a la fertilidad masculina ni femenina en ratas a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día; la dosis más alta probada (33 veces la exposición clínica humana, basada en el AUC, de 50 mg).

La administración oral de dolutegravir a ratas preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 17 días de gestación no provocó toxicidad materna, ni toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (38 veces la exposición clínica humana, basada en el AUC, de 50 mg).

La administración oral de dolutegravir a conejos hembra preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 18 días de gestación no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (0,56 veces la exposición clínica humana, basada en el AUC, de 50 mg). En conejos, la toxicidad materna (disminución del consumo de comida, escasa/nula deposición/micción, ganancia de peso corporal suprimida) se observó a los 1.000 mg/kg (0,56 veces la exposición clínica humana, basada en el AUC, de 50 mg).

Los estudios de rilpivirina en animales han mostrado que no hay evidencia de toxicidad relevante fetal o embrionaria o efecto en la toxicidad para la función reproductora. No hubo teratogenicidad con rilpivirina en ratas y conejos. Las exposiciones, a niveles sin efecto adverso observable (NOAELs, por sus siglas en inglés), en ratas y conejos fue, respectivamente, 15 y 70 veces mayores que la exposición en humanos a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día.

Toxicidad a dosis repetidas

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad a dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposición sistémica de, aproximadamente, 30 y 1,2 veces la exposición clínica humana, basada en las AUC de 50 mg, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m² son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se

produjo a 30 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 11 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m² para una dosis clínica de 50 mg.

Se observó toxicidad hepática asociada con la inducción de enzimas hepáticas en roedores tras la administración de rilpivirina. En perros se observaron efectos similares a la colestasis.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil (MEEF) se deben someter a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con JULUCA. Las MEEF que estén tomando JULUCA deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de rilpivirina en mujeres embarazadas. Los datos preliminares de un estudio de farmacovigilancia indican un aumento de la incidencia de defectos del tubo neural (0,9%) en madres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción comparado con madres expuestas a tratamientos sin dolutegravir (0,1%).

La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos (0,05-0,1%). Ya que los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo fetal (momento en que se sellan los tubos neurales), este posible riesgo afecta a mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción y en el inicio del embarazo. Debido al posible riesgo de defectos del tubo neural, dolutegravir no se debe utilizar durante el primer trimestre salvo que no exista alternativa.

Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición de mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre a dolutegravir no indican prueba alguna de que aumente el riesgo de malformaciones ni efectos negativos neonatales/para el feto. No obstante, dado que se desconoce el mecanismo mediante el cual dolutegravir puede interferir en el embarazo humano, no es posible confirmar la seguridad del uso durante el segundo y tercer trimestre.

En estudios de toxicología para la reproducción animal, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural (ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). Se demostró que dolutegravir atraviesa la placenta en animales. Los estudios realizados en animales con rilpivirina no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

Durante el embarazo se observaron exposiciones más bajas a dolutegravir y rilpivirina (ver las secciones **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Propiedades farmacodinámicas, Propiedades farmacocinéticas**).

No se recomienda el uso de JULUCA durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si dolutegravir o rilpivirina se excretan en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que dolutegravir y rilpivirina se excreta en la leche. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de dolutegravir de 50 mg/kg a los 10 días del parto, se detectó dolutegravir en la leche a concentraciones superiores a las normales en sangre. Se recomienda que las mujeres infectadas por el HIV no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del HIV.

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 **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad clínica con JULUCA son limitados. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia que se consideran, posiblemente, relacionadas con la administración combinada de dolutegravir más ritonavir en 513 pacientes infectados por el HIV-1 en los ensayos clínicos de Fase III (ver **Propiedades farmacodinámicas**) fueron diarrea (2%) y cefalea (2%).

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

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 3 se incluyen las reacciones adversas consideradas, al menos, posiblemente relacionadas con los componentes de JULUCA, de estudios clínicos y de la experiencia post-comercialización, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas de JULUCA basadas en el estudio clínico y la experiencia post-comercialización con JULUCA y sus componentes individuales

Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Categoría de frecuencia*	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y sistema linfático	frecuentes	recuento de leucocitos disminuido hemoglobina disminuida recuento de plaquetas disminuido
Trastornos del sistema inmunológico	poco frecuentes	hipersensibilidad (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
	no conocida	síndrome de reconstitución inmune
Trastornos del metabolismo y la nutrición	muy frecuentes	colesterol total elevado (en ayunas) colesterol LDL elevado (en ayunas)
	frecuentes	apetito disminuido triglicéridos elevados (en ayunas)
Trastornos psiquiátricos	muy frecuentes	insomnio
	frecuentes	sueños anormales depresión trastornos del sueño estado de ánimo deprimido ansiedad
	poco frecuentes	ideas o intentos de suicidio (en especial en pacientes con antecedentes previos de depresión o de enfermedad psiquiátrica)
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes	cefalea mareo
	frecuentes	somnolencia

Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	náuseas amilasa pancreática elevada diarrea
	frecuentes	dolor abdominal vómitos flatulencia lipasa elevada molestia abdominal dolor abdominal alto boca seca
Trastornos hepatobiliares	muy frecuentes	transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) elevadas)
	frecuentes	bilirrubina elevada
	poco frecuentes	hepatitis
	raras	falla hepática aguda**
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)
<p>* Las frecuencias se asignan en base a las frecuencias máximas observadas en los estudios SWORD o estudios con los componentes individuales.</p> <p>** Esta reacción adversa se identificó a través de la vigilancia post-comercialización de dolutegravir en combinación con otros ARVs. La categoría de frecuencia rara se estimó en base a los informes post-comercialización.</p>		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Anomalías de laboratorio

Dolutegravir y rilpivirina se han asociado con creatinina sérica elevada al administrarlos con otros medicamentos antirretrovirales durante la primera semana de tratamiento. La elevación de creatinina sérica tuvo lugar en las cuatro primeras semanas de tratamiento con JULUCA y se mantuvo estable a lo largo de 48 semanas. Se observó un cambio medio desde el inicio de 8,22 $\mu\text{mol/l}$ (rango -26,5 a 51,2 $\mu\text{mol/l}$) después de 48 semanas de tratamiento. Estos cambios están relacionados con la inhibición del transportador activo y no se consideran clínicamente relevantes, ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo/beneficio del medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.
Opcionalmente a otros centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 30 °C en el envase original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No quite el desecante.

PRESENTACIÓN

Frascos blancos de PEAD (polietileno de alta densidad) 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.

LIBRE DE GLUTEN

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.
Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Establecimiento elaborador a granel: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Reino Unido.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., Aranda de Duero, Burgos, España.
Importado por: GlaxoSmithKline Argentina S.A. - Carlos Casares 3690, (B1644BCD), Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

REFERENCIA EMEA/COMBINED/H//4427

Fecha de última revisión:/...../..... - Disp. N°.....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



**GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA
SOCIEDAD ANONIMA
CUIT 30517130032
GERENCIA GENERAL**

Página 28 of 28

Página 28 de 28



**LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932**

PROYECTO DE ETIQUETA

**JULUCA
DOLUTEGRAVIR 50 mg/RILPIVIRINA 25 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de JULUCA contiene: Dolutegravir sódico 52,62 mg (equivalente a 50 mg de Dolutegravir); Rilpivirina hidrocloreuro 27,50 mg (equivalente a 25 mg de Rilpivirina); Manitol 203,135 mg; Celulosa microcristalina 60,00 mg; Povidona K29/32 15,00 mg; Glicolato de almidón sódico 33,90 mg; Estearil fumarato de sodio 6,00 mg; Lactosa monohidrato 55,145 mg; Croscarmelosa sódica 1,10 mg; Povidona K30 3,25 mg; Polisorbato 20 0,35 mg; Celulosa microcristalina silicificada 40,00 mg; Estearato de magnesio 2,00 mg; Opadry II Rosa 85F240164 15,00 mg.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30 °C en el envase original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No quite el desecante.

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Reino Unido.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., Aranda de Duero, Burgos, España.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX

Lote / vencimiento:

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

30 comprimidos recubiertos.

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes

[Logo GlaxoSmithKline]

[Logo ViiV Healthcare]

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA
SOCIEDAD ANONIMA
CUIT 30517130032
GERENCIA GENERAL



PROYECTO DE RÓTULO

**JULUCA
DOLUTEGRAVIR 50 mg/RILPIVIRINA 25 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de JULUCA contiene: Dolutegravir sódico 52,62 mg (equivalente a 50 mg de Dolutegravir); Rilpivirina hidrocloreto 27,50 mg (equivalente a 25 mg de Rilpivirina); Manitol 203,135 mg; Celulosa microcristalina 60,00 mg; Povidona K29/32 15,00 mg; Glicolato de almidón sódico 33,90 mg; Estearil fumarato de sodio 6,00 mg; Lactosa monohidrato 55,145 mg; Croscarmelosa sódica 1,10 mg; Povidona K30 3,25 mg; Polisorbato 20 0,35 mg; Celulosa microcristalina silicificada 40,00 mg; Estearato de magnesio 2,00 mg; Opadry II Rosa 85F240164 15,00 mg.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 30 °C en el envase original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No quite el desecante.

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Reino Unido.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., Aranda de Duero, Burgos, España.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° XXXXX

Lote / vencimiento:

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Frasco conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

[Logo GlaxoSmithKline]
[Logo ViiV Healthcare]

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



**GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA
SOCIEDAD ANONIMA
CUIT 30517130032
GERENCIA GENERAL**





Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

4 de Junio de 2020

DISPOSICIÓN N° 3583

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59200

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000019-19-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troqueles

RILPIVIRINA 25 mg COMO RILPIVIRINA CLORHIDRATO 27,5 mg - DOLUTEGRAVIR 50 mg
COMO DOLUTEGRAVIR SODICO 52,62 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

6610



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1081PBA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: VIIV HEALTHCARE UK LIMITED

Representante en el país: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6557

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: JULUCA

Nombre Genérico (IFA/s): RILPIVIRINA - DOLUTEGRAVIR

Concentración: 25 mg - 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

RILPIVIRINA 25 mg COMO RILPIVIRINA CLORHIDRATO 27,5 mg - DOLUTEGRAVIR 50 mg COMO DOLUTEGRAVIR SODICO 52,62 mg

Excipiente (s)

MANITOL 203,135 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 60 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 29-32 15 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO (Tipo A) 33,9 mg NÚCLEO 1
FUMARIL ESTEARATO DE SODIO 6 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 55,145 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 1,1 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 3,25 mg NÚCLEO 1
POLISORBATO 20 0,35 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA 40 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
OPADRY II ROSA 85F240164 15 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON CIERRE SEGURO PARA NIÑOS DE PE CON PRECINTO DE PE TERMOSELLADO

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: FRASCO CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD. MANTENER EL FRASCO PERFECTAMENTE CERRADO. NO quite EL DESECANTE.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AR21

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: antivirales para uso sistémico, antivirales para el tratamiento de la infección por HIV, combinaciones. Código ATC código ATC J05AR21.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: JULUCA está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIHIV-1) en adultos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIHIV-1 <50 copias/ml) en un régimen antirretroviral estable de al menos seis meses, sin antecedentes de fracaso virológico, y sin resistencia conocida o sospechada a cualquier inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido o inhibidor de la integrasa.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXO OPERATIONS (UK) LTD.	PRIORY STREET, WARE, HERTFORDSHIRE SG12 0DJ		REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXO WELLCOME S.A.	AV. EXTREMADURA, 3, ARANDA DE DUERO, BURGOS 09400		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Aisina
Aisina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXO WELLCOME S.A.	AV. EXTREMADURA, 3, ARANDA DE DUERO, BURGOS 09400		ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.	7867/13	CARLOS CASARES 3690	VICTORIA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE) - ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: REINO UNIDO (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000019-19-7

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA