

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DUTREBIS 150 mg/300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ламивудин (lamivudine) и 300 mg ралтегравир (raltegravir) (като калиева сол).

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 39,70 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Зелена таблетка с овална форма, с надпис „144“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

DUTREBIS е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1) при възрастни, юноши и деца на възраст над 6 години и с телесно тегло най-малко 30 kg, без минала или настояща документирана вирусна резистентност към антивирусни средства от класовете инхибитори на трансфера на интегразната верига (ИТИВ) и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ) (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

DUTREBIS трябва да се използва в комбинация с друга активна антиретровирусна терапия (АРТ) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Възрастни, юноши и деца (на възраст от 6 до 11 години с телесно тегло поне 30 kg)

Препоръчителната доза е една таблетка (150 mg ламивудин/300 mg ралтегравир) два пъти дневно.

Ралтегравир се предлага също под формата на таблетка за дъвчене за деца с телесно тегло поне 11 kg и под формата на гранули за перорална суспензия за кърмачета и малки деца на възраст от 4 седмици нагоре и с телесно тегло поне 3 kg до < 20 kg. За допълнителна информация относно дозирането вижте Кратката характеристика на продукта (КХП) на таблетката за дъвчене и гранулите за перорална суспензия.

Ламивудин се предлага също под формата на перорален разтвор за приложение при деца на възраст над три месеца и с телесно тегло под 14 kg или при пациенти, които не могат да поглъщат таблетки.

Максималната доза е една таблетка два пъти дневно.

Съвет при пропуснати дози

Ако приемът на DUTREBIS е пропуснат в рамките на 6 часа от времето, в което обичайно се приема, пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предписаната доза DUTREBIS възможно най-скоро. Ако са минали повече от 6 часа от обичайното време за прием, пропуснатата доза не трябва да се приема, а пациентът трябва да следва предписаната схема на прием.

Старческа възраст

Информацията относно употребата на ламивудин и ралтегравир при пациенти в старческа възраст е ограничена (вж. точка 5.2). Затова в тази популация, DUTREBIS трябва да се използва с повишено внимание. Тъй като ламивудин се екскретира основно чрез бъбреците, а при по-възрастните хора съществува по-голяма вероятност от намаляване на бъбречната функция, тя трябва да се наблюдава. Намаляването на бъбречната функция може да наложи смяна на DUTREBIS със схема на лечение, включваща отделните активни вещества на лекарството (ламивудин и ралтегравир). За указанията за дозиране, моля, вижте КХП на отделните активни вещества на DUTREBIS.

Бъбречно увреждане

DUTREBIS не трябва да се приема от пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min. Бъбречната функция трябва да се наблюдава при пациенти, при които съществува по-голяма вероятност от намаляване на бъбречната функция. Ако креатининовият клирънс се понижи до < 50 ml/min, DUTREBIS трябва да бъде заменен със схема на лечение, включваща отделните активни вещества на лекарството (ламивудин и ралтегравир). За указанията за дозиране, моля, вижте КХП на отделните активни вещества на DUTREBIS. Трябва да се избягва дозиране преди провеждане на диализна процедура, тъй като степента, до която DUTREBIS може да се диализира е неизвестна (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата DUTREBIS при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Безопасността и ефикасността на ламивудин и ралтегравир при пациенти с тежки подлежащи чернодробни нарушения не са установени. Следователно DUTREBIS трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

DUTREBIS не трябва да се прилага при деца на възраст под 6 години. Прилагането при деца на възраст под 6 години или при такива с телесно тегло под 30 kg изисква коригиране на дозата, на отделните активни вещества на DUTREBIS, в зависимост от телесното тегло. За указанията за дозиране, моля, вижте КХП на отделните активни вещества на DUTREBIS. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2.

Начин на приложение

Перорално приложение.

DUTREBIS таблетки може да се прилагат със или без храна.

Таблетките трябва да се поглъщат цели, без да се разтрошават или дъвчат.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

DUTREBIS не се препоръчва за употреба като монотерапия.

Депресия

Съобщава се депресия, включително суицидна идеация и суицидно поведение, при пациенти, лекувани с ралтегравир, особено при тези с предшестваща анамнеза за депресия или психично заболяване. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато DUTREBIS се прилага при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия или психично заболяване.

Бъбречно увреждане

DUTREBIS не трябва да се прилага при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min.

Бъбречната функция трябва да се наблюдава при пациенти, при които съществува по-голяма вероятност от намаляване на бъбречната функция. Ако креатининовият клирънс се понижи до < 50 ml/min, DUTREBIS трябва да бъде заменен със схема на лечение, включваща отделните активни вещества на лекарството (ламивудин и ралтегравир) (вж. точка 4.2). За указанията за дозиране, моля, вижте КХП на отделните активни вещества на DUTREBIS.

Опортюнистични инфекции

Пациентите, приемащи ламивудин или друга АРТ, могат да продължат да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията, и поради тази причина пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със свързани с HIV заболявания.

Предаване на HIV

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че настоящата антиретровирусна терапия не лекува HIV и няма доказан ефект при предотвратяване на риска от предаване на HIV на други лица по кръвен път. Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Вирусологичен неуспех и развитие на резистентност

Като цяло са наблюдавани значителни интер- и интраиндивидуални вариации при фармакокинетиката на ралтегравир (вж. точки 4.5 и 5.2).

Ралтегравир има относително ниска генетична бариера по отношение на резистентността. Затова, когато е възможно, DUTREBIS трябва да се прилага с друга активна АРТ, за да се намали до минимум възможността за вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (вж. точка 5.1).

Панкреатит

Рядко са наблюдавани случаи на развитие на панкреатит при пациенти, лекувани с ламивудин. Не е ясно обаче дали тези случаи се дължат на АРТ или на основното HIV заболяване. Лечението с DUTREBIS трябва да се преустанови незабавно при поява на клинични признаци, симптоми или лабораторни данни, предполагащи панкреатит.

Лактатна ацидоза

При пациенти, лекувани с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ), като ламивудин, са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, придружена обикновено от хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Ранните симптоми (симптоматична хиперлактатемия) включват доброкачествени симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт (гадене, повръщане и коремна болка), неспецифично неразположение, загуба на апетит, загуба на тегло, респираторни симптоми (учестено и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (включително двигателна слабост).

Лактатната ацидоза е свързана с висока смъртност и може да бъде придружена от панкреатит, чернодробна или бъбречна недостатъчност.

Лактатната ацидоза обикновено се наблюдава след няколко месеца лечение.

Лечението с НИОТ трябва да се прекрати при установяване на симптоматична хиперлактатемия и метаболитна/лактатна ацидоза, прогресивна хепатомегалия или бързо покачване на нивата на аминотрансферазите.

НИОТ трябва да се прилагат с повишено внимание при всички пациенти (особено при жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за развитие на чернодробно заболяване и чернодробна стеатоза (вкл. някои лекарствени продукти и алкохол). Пациенти, ко-инфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон и рибавирин, могат да представляват група със специфичен риск.

Пациентите с повишен риск трябва да се проследяват внимателно.

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата DUTREBIS при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Безопасността и ефикасността на ламивудин и ралтегравир при пациенти с тежки подлежащи чернодробни нарушения не са установени. Затова DUTREBIS трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен хепатит, се наблюдава повишена честота на отклоненията в чернодробната функция по време на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) и състоянието им трябва да се наблюдава в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти има доказателство за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се прецени прекъсване или преустановяване на лечението.

Пациенти с HIV, ко-инфектирани с вируса на хепатит В или С

Пациентите с хронична инфекция с вируса на хепатит В или С, лекувани с АРТ, имат повишен риск за развитие на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. Лекарите трябва да следват съвременните препоръки за оптимално лечение на инфекции с HIV при пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит В. В случай че се прилага едновременно антивирусно лечение на хепатит В или С, моля, вижте също съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти. Ако приемът на DUTREBIS при пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит В се преустанови, се препоръчва периодично проследяване на чернодробните функционални тестове и маркерите за репликация на вируса на хепатит В, тъй като преустановяването на приема на ламивудин може да доведе до екзацербация на хепатита.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се счита за многофакторна (включваща употреба на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), случаи на остеонекроза са съобщавани особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Липодистрофия

Установено е, че КАРТ е свързана с преразпределение на телесната мастна тъкан (липодистрофия) при HIV пациенти. Дългосрочните последици на тези събития засега не са изяснени. Механизмът, по който се появяват, не е напълно установен. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори (ПИ), и липоатрофията и НИОТ. Повишен риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като старческа възраст, както и с фактори, определящи се от лекарствата, като по-голяма продължителност на АРТ и свързаните метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва оценка на физическите признаци за преразпределение на мастната тъкан. Трябва да се обмисли измерване нивата на серумните липиди и кръвната захар на гладно. Нарушенията в липидната обмяна трябва да бъдат овладявани по клинично приетите начини (вж. точка 4.8).

Синдром на имунно реактивиране

При HIV инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит, при започването на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и това да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено такива реакции се наблюдават през първите няколко седмици или месеци от започване на КАРТ. Релевантни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се назначи лечение. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, съобщаваното време до настъпването варира и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Митохондриална дисфункция

В изследвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните инхибитори на обратната транскриптаза причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни новородени, изложени на действието на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза *in utero* и/или постнатално. Основните съобщавани нежелани реакции са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипидемия). Тези събития често са преходни. Съобщавани са и някои късно появяващи се неврологични нарушения (хипертония, гърч, патологично поведение). Засега не е установено дали неврологичните нарушения са временни или постоянни. Всяко дете, което е било изложено *in utero* на действието на нуклеозидни или нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, дори HIV-отрицателните деца, трябва да бъде проследено клинично и с лабораторни изследвания, както и да бъде цялостно изследвано за възможна митохондриална дисфункция в случай на съответни признаци и симптоми.

Миопатия и рабдомиолиза

Съобщени са случаи на миопатия и рабдомиолиза при лечение на пациенти с ралтегравир. DUTREBIS трябва да се използва с внимание при пациенти с анамнеза за миопатия или рабдомиолиза или с настоящи предразполагащи фактори, включително прием на други лекарствени продукти, свързани с тези заболявания (вж. точка 4.8).

Едновременно прилагане на други лекарствени продукти

DUTREBIS не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин, ралтегравир или с лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин.

Не се препоръчва комбиниране на ламивудин с кладрибин (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на ралтегравир с антиациди, съдържащи алуминий и магнезий води до намаляване на плазмените нива на ралтегравир. Едновременното прилагане на DUTREBIS с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий, не се препоръчва (вж. точка 4.5).

DUTREBIS не трябва да се прилага едновременно с рифампицин, тъй като намалява плазмените концентрации на ралтегравир (вж. точка 4.5); въздействието върху ефикасността на ралтегравир е неизвестно. Ако приложението на рифампицин не може да се избегне, DUTREBIS може да бъде сменен със схема на лечение с отделните компоненти (ламивудин и ралтегравир). За указанията за дозиране, моля, вижте КХП на отделните компоненти на DUTREBIS.

В допълнение, трябва да се подхожда с внимание при едновременно прилагане на DUTREBIS с други силни индуктори на уридин дифосфат глюкуронозилтрансферазата (uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT) 1A1.

Тежки кожни реакции и реакции на свръхчувствителност

Има съобщения за тежки, потенциално животозастрашаващи и фатални кожни реакции при пациенти, приемащи ралтегравир, в повечето случаи едновременно с други лекарствени продукти, свързани с такива реакции. Те включват случаите на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Реакции на свръхчувствителност също се съобщават и се характеризират с обрив, конституционални находки и понякога органна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност. Приемът на DUTREBIS и други подозирани средства трябва незабавно да се преустанови, ако се развият признаци или симптоми на тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (включващи, но не ограничаващи се до тежък обрив или обрив, придружен от висока температура, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устата, конюнктивит, едем на лицето, хепатит, еозинофилия, ангиоедем). Клиничното състояние, включително чернодробните аминотрансферази, трябва да бъдат проследявани и да се започне подходяща терапия. Отлагане на спирането на лечението с DUTREBIS или други подозирани средства след началото на тежкия обрив може да доведе до животозастрашаваща реакция.

Обрив

Обрив се среща по-често при пациенти, провеждали лечение със схеми, съдържащи ралтегравир и дарунавир, в сравнение с пациенти, получаващи ралтегравир без дарунавир или дарунавир без ралтегравир (вж. точка 4.8).

Лактоза

Филмираните таблетки DUTREBIS съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като DUTREBIS съдържа ламивудин и ралтегравир, всички взаимодействия, които са били установени с тези вещества поотделно, могат да възникнат с DUTREBIS. Проучванията за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Метаболизмът на ламивудин не включва CYP3A, правейки взаимодействията с лекарствени продукти, метаболизирани от тази система (напр. ПИ), малко вероятни.

In vitro проучванията показват, че ралтегравир не е субстрат на цитохром P450 (CYP) ензимите, не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A, не индуцира CYP3A4 и не инхибира Р-гликопротеин-медирания транспорт. Въз основа на тези данни не се очаква ралтегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствените продукти, които са субстрати на тези ензими или Р-гликопротеина.

Ламивудин се елиминира основно чрез активна бъбречна секреция с помощта на органичната катионна транспортна система. Трябва да се има предвид възможността за взаимодействия с други лекарствени продукти, прилагани едновременно, особено когато основният път на елиминиране е активна бъбречна секреция чрез органичната катионна транспортна система, например триметоприм. Други лекарства (напр. ранитидин, циметидин) се елиминират само частично чрез този механизъм и е доказано, че не взаимодействат с ламивудин. НИОТ (напр. диданозин, зидовудин) не се елиминират чрез този механизъм и е малко вероятно да взаимодействат с ламивудин.

Според *in vitro* и *in vivo* проучвания, ралтегравир се елиминира основно чрез метаболитния път на UGT1A1-медирано глюкурониране.

Макар че *in vitro* проучванията показват, че ралтегравир не е инхибитор на UDP глюкуронозилтрансферазите (UGT) 1A1 и 2B7, въз основа на резултатите от едно клинично проучване се предполага, че е възможно да се развие известно инхибиране на UGT1A1 *in vivo*, на базата на ефектите, наблюдавани по отношение на глюкурониране на билирубин. Малко

вероятно е обаче величината на ефекта да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия.

Наблюдавани са значителни интер- и интраиндивидуални вариабилности във фармакокинетиката на ралтегравир. Последващата информация за лекарствени взаимодействия се основава на средни геометрични стойности, като ефектът за отделния пациент не може да бъде точно предсказан.

В проучване на лекарствените взаимодействия с DUTREBIS и етравирин, не е имало клинично значимо лекарствено взаимодействие между ралтегравир и етравирин, по отношение на ралтегравир. Не се налага корекция на дозата, когато тези лекарствени средства се прилагат заедно.

Прилагането на триметоприм/сулфаметоксазол 160 mg/800 mg води до 40% повишаване на експозицията на ламивудин, дължащо се на триметоприм; сулфаметоксазоловата съставка не взаимодейства. Въпреки това, не се изисква коригиране на дозата на DUTREBIS, освен при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Ламивудин не повлиява фармакокинетиката на триметоприм или сулфаметоксазол. Пациентите трябва да се проследяват клинично, когато е наложително едновременно прилагане на DUTREBIS. Трябва да се избягва едновременното прилагане на DUTREBIS с високи дози ко-тримоксазол при лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis carinii* pneumonia, PCP) и токсоплазмоза.

Наблюдава се умерено увеличение на C_{max} (28%) на зидовудин при едновременно прилагане с ламивудин, но общата експозиция (AUC) не се променя значимо. Зидовудин не оказва влияние върху фармакокинетиката на ламивудин (вж. точка 5.2).

In vitro ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин; това води до потенциален риск от загуба на ефикасността на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични данни също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин. Поради това, не се препоръчва едновременното прилагане на DUTREBIS и кладрибин (вж. точка 4.4).

В проучванията за взаимодействия, ралтегравир не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на етравирин, маравирок, тенофовир, хормонални контрацептиви, метадон, мидазолам или боцепревир.

При някои проучвания, едновременното прилагане на ралтегравир с дарунавир води до понижаване на плазмените концентрации на дарунавир в умерена степен; механизмът на този ефект не е известен. Ефектът на ралтегравир върху плазмените концентрации на дарунавир обаче не изглежда да е клинично значим.

DUTREBIS не трябва да се прилага едновременно с рифампицин. Рифампицин намалява плазмените нива на ралтегравир; въздействието върху ефикасността на ралтегравир е неизвестно. DUTREBIS може да бъде сменен със схема на лечение, включваща отделните компоненти на лекарството (ламивудин и ралтегравир), ако приложението на рифампицин не може да се избегне. За указанията за дозиране, моля, вижте КХП на отделните активни вещества на DUTREBIS. Необходимо е повишено внимание, когато DUTREBIS се прилага едновременно със силни индуктори на UGT1A1, тъй като ралтегравир се метаболизира предимно чрез UGT1A1. Въздействието на други силни индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими, като фенитоин и фенобарбитал, върху UGT1A1 е неизвестно. По-слаби индуктори (напр. ефавиренц, невирапин, етравирин, рифабутин, глюкокортикоиди, жълт кантарион, пиоглитазон) могат да бъдат използвани с DUTREBIS.

Едновременното прилагане на DUTREBIS с лекарствени продукти, за които е известно, че са мощни инхибитори на UGT1A1 (напр. атазанавир) може да повиши плазмените нива на ралтегравир. По-слабите UGT1A1 инхибитори (напр. индинавир, саквинавир) могат също да повишат плазмените нива на ралтегравир, но в по-малка степен в сравнение с атазанавир.

Освен това, тенофовир може да увеличи плазмените нива на ралтегравир, механизмът на този ефект обаче не е известен (вж. Таблица 1). По данни от клиничните проучвания, голяма част от пациентите са използвали атазанавир и/или тенофовир, двете средства, които водят до повишение на плазмените нива на ралтегравир по оптимизирани основни схеми. Профилът на безопасност, наблюдаван при пациентите, които използват атазанавир и/или тенофовир, е като цяло подобен на профила на безопасност при пациенти, които не са използвали тези средства. Следователно не се е налагала корекция на дозата на DUTREBIS.

Едновременното прилагане на DUTREBIS с антиациди, съдържащи двувалентни метални катиони, може да понижи абсорбцията на ралтегравир чрез хелиране, водещо до понижаване на плазмените нива на ралтегравир. Приемът на антиацид, съдържащ алуминий и магнезий, значимо понижава плазмените нива на ралтегравир в рамките на 6 часа след прилагането му. Следователно едновременното прилагане на DUTREBIS с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий, не се препоръчва. Едновременното прилагане на ралтегравир с антиацид, съдържащ калциев карбонат, понижава плазмените нива на ралтегравир, но това взаимодействие не се смята за клинично значимо. Следователно не се налага корекция на дозата при едновременно прилагане на DUTREBIS с антиацид, съдържащ калциев карбонат.

Едновременното прилагане на DUTREBIS с други средства, които повишават pH на стомаха (напр. омепразол и фамотидин), може да увеличи скоростта на абсорбция на ралтегравир и да доведе до повишени плазмени нива на ралтегравир (вж. Таблица 1). Профилът на безопасност в подгрупата с пациенти в клиничните проучвания фаза III, приемащи инхибитори на протонната помпа или H2 антагонисти, е сравним с този при пациенти, приемащи тези антиациди. Следователно не се налага корекция на дозата DUTREBIS при употреба с инхибитори на протонната помпа или H2 антагонисти.

Взаимодействията между компонентите на DUTREBIS и едновременно прилаганите лекарствени продукти са изброени в таблица 1 по-долу.

Таблица 1
Данни за фармакокинетичните взаимодействия между отделните компоненти на DUTREBIS и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтична област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното прилагане с DUTREBIS
АНТИРЕТРОВИРУСНИ ПРЕПАРАТИ		
<i>Протеазни инхибитори (ПИ)</i>		
атазанавир / ритонавир / ралтегравир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 41 % ралтегравир C _{12hr} ↑ 77 % ралтегравир C _{max} ↑ 24 % (Инхибиране на UGT1A1)	Не се изисква коригиране на дозата на DUTREBIS.
атазанавир / ритонавир / ламивудин	Взаимодействието не е проучено	
типранавир / ритонавир / ралтегравир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 24 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 55 % ралтегравир C _{max} ↓ 18 % (индукция на UGT1A1)	Не се изисква коригиране на дозата на DUTREBIS.
типранавир / ритонавир / ралтегравир	Взаимодействието не е проучено	

Лекарствени продукти по терапевтична област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното прилагане с DUTREBIS
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ)		
ефавиренц / ралтегравир (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 36 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 21 % ралтегравир C _{max} ↓ 36 % (индукция на UGT1A1)	Не се изисква коригиране на дозата на DUTREBIS.
ефавиренц / ламивудин	Взаимодействието не е проучено	
етравирин / ралтегравир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 10 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 34 % ралтегравир C _{max} ↓ 11 % (индукция на UGT1A1) етравирин AUC ↑ 10 % етравирин C _{12hr} ↑ 17 % етравирин C _{max} ↑ 4 %	Не се изисква коригиране на дозата на DUTREBIS или етравирин.
етравирин / DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg ламивудин/300 mg ралтегравир)	ралтегравир AUC ↑ 8 % ралтегравир C _{max} ↑ 20 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 14 %	
Нуклеозидни /нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)		
емтрицитабин	Лекарствените взаимодействия не са проучени	Не се препоръчва употреба на DUTREBIS в комбинация с лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин, тъй като както ламивудин (в DUTREBIS), така и емтрицитабин са цитидинови аналози (т.е. съществува риск от вътреклетъчни взаимодействия, вж. точка 4.4).
тенофовир / ралтегравир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 49 % ралтегравир C _{12hr} ↑ 3 % ралтегравир C _{max} ↑ 64 % (механизмът на взаимодействието е неизвестен) тенофовир AUC ↓ 10 % тенофовир C _{24hr} ↓ 13 % тенофовир C _{max} ↓ 23 %	Не се изисква коригиране на дозата на DUTREBIS или тенофовир дизопроксил фумарат.
тенофовир / ламивудин	Взаимодействието не е проучено	
зидовудин / ламивудин	ламивудин PK ↔ зидовудин C _{max} ↑ 28 % зидовудин AUC ↔	Не се изисква коригиране на дозата на DUTREBIS или зидовудин.

Лекарствени продукти по терапевтична област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното прилагане с DUTREBIS
зидовудин / ралтегравир	Взаимодействието не е проучено	
кладрибин / ралтегравир	Взаимодействието не е проучено	Не се препоръчва едновременната употреба на DUTREBIS с кладрибин.
кладрибин / ламивудин	Възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин поради инхибиране на вътреклетъчно фосфорилиране на кладрибин от ламивудин.	
CCR5 инхибитори		
маравирок / ралтегравир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 37 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 28 % ралтегравир C _{max} ↓ 33 % (механизмът на взаимодействието е неизвестен) маравирок AUC ↓ 14 % маравирок C _{12 hr} ↓ 10 % маравирок C _{max} ↓ 21 %	Не се изисква коригиране на дозата на DUTREBIS или маравирок.
маравирок / ламивудин	Взаимодействието не е проучено	
HCV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА		
NS3/4A протеазни инхибитори (ПИ)		
боцепревир / ралтегравир (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↑ 4 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 25 % ралтегравир C _{max} ↑ 11 % боцепревир AUC ↓ 2 % боцепревир C _{8hr} ↓ 26 % боцепревир C _{max} ↓ 4 % (механизмът на взаимодействието е неизвестен)	Не се изисква коригиране на дозата на DUTREBIS или боцепревир.
боцепревир / ламивудин	Взаимодействието не е проучено	
АНТИМИКРОБНИ СРЕДСТВА		
Антимикробактериални		
рифампицин / ралтегравир рифампицин / ралтегравир (ралтегравир 400 mg единична доза)	ралтегравир AUC ↓ 40 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 61 % ралтегравир C _{max} ↓ 38 % (индукция на UGT1A1)	Не се препоръчва едновременно прилагане на рифампицин с DUTREBIS. Ако едновременното прилагане на рифампицин

Лекарствени продукти по терапевтична област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното прилагане с DUTREBIS
рифампицин / ламивудин	Взаимодействието не е проучено	не може да се избегне, DUTREBIS може да бъде сменен със схема на лечение, включваща отделните компоненти на лекарството (ламивудин и ралтегравир). За указанията за дозиране, моля, вижте КХП на отделните компоненти на DUTREBIS (вж. точка 4.4).
триметоприм / сулфаметоксазол / ралтегравир	Взаимодействието не е проучено	Не се изисква коригиране на дозата на DUTREBIS или триметоприм / сулфаметоксазол освен ако пациентът има бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).
триметоприм / сулфаметоксазол / ламивудин	ламивудин AUC ↑ 40% триметоприм PK ↔ сулфаметоксазол PK ↔	Едновременното прилагане на DUTREBIS с високи дози ко-тримоксазол за лечение на пневмония, причинена от <i>Pneumocystis carinii</i> (PCP) и токсоплазмоза трябва да се избягва.
СЕДАТИВНИ		
мидазолам / ралтегравир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	мидазолам AUC ↓ 8 % мидазолам C _{max} ↑ 3 %	Не се изисква коригиране на дозата на DUTREBIS или мидазолам.
мидазолам / ламивудин	Взаимодействието не е проучено	Тези резултати показват, че ралтегравир не е индуктор или инхибитор на CYP3A4 и следователно не се очаква ралтегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4.

Лекарствени продукти по терапевтична област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното прилагане с DUTREBIS
АНТИАЦИДНИ СРЕДСТВА, СЪДЪРЖАЩИ МЕТАЛНИ КАТИОНИ		
антиацид, съдържащ алуминиев и магнезиев хидроксид / ралтегравир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 49 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 63 % ралтегравир C _{max} ↓ 44 % <u>2 часа преди ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 51 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 56 % ралтегравир C _{max} ↓ 51 % <u>2 часа след ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 30 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 57 % ралтегравир C _{max} ↓ 24 % <u>6 часа преди ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 13 % ралтегравир C _{12 hr} ↓ 50 % ралтегравир C _{max} ↓ 10 % <u>6 часа след ралтегравир</u> ралтегравир AUC ↓ 11 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 49 % ралтегравир C _{max} ↓ 10 % (хелиране на метални катиони)	Антиациди, съдържащи алуминий и магнезий, намаляват плазмените нива на ралтегравир. Едновременното прилагане на DUTREBIS с антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий, не се препоръчва
антиацид, съдържащ алуминиев и магнезиев хидроксид/ламивудин	Взаимодействието не е проучено	
антиацид, съдържащ калциев карбонат/ралтегравир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↓ 55 % ралтегравир C _{12hr} ↓ 32 % ралтегравир C _{max} ↓ 52 % (хелиране на метални катиони)	
антиацид, съдържащ калциев карбонат / ламивудин	Взаимодействието не е проучено	Не се изисква коригиране на дозата на DUTREBIS.
H2-БЛОКЕРИ И ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
омепразол / ралтегравир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 37 % ралтегравир C _{12ч} ↑ 24 % ралтегравир C _{max} ↑ 51 % (повишена разтворимост)	Не се изисква коригиране на дозата на DUTREBIS.
омепразол / ламивудин	Взаимодействието не е проучено	
фамотидин / ралтегравир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	ралтегравир AUC ↑ 44 % ралтегравир C _{12hr} ↑ 6 % ралтегравир C _{max} ↑ 60 % (повишена разтворимост)	Не се изисква коригиране на дозата при DUTREBIS.

Лекарствени продукти по терапевтична област	Взаимодействие (механизъм, ако е известен)	Препоръки относно едновременното прилагане с DUTREBIS
фамотидин / ламивудин	Взаимодействието не е проучено	
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етиниелестрадиол Норелгестромин / ралтегравир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	Етиниелестрадиол AUC ↓ 2 % Етиниелестрадиол C _{max} ↑ 6 % Норелгестромин AUC ↑ 14 % Норелгестромин C _{max} ↑ 29 %	Не се изисква коригиране на дозата на DUTREBIS или хормонални контрацептиви (естроген- и/или прогестерон-базирани).
Етиниелестрадиол Норелгестромин/ламивудин	Взаимодействието не е проучено	
ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ		
метадон / ралтегравир (ралтегравир 400 mg два пъти дневно)	метадон AUC ↔ метадон C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата за DUTREBIS или метадон.
метадон / ламивудин	Взаимодействието не е проучено	

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

DUTREBIS не трябва да се прилага по време на бременност.

Няма достатъчно данни за употребата на ралтегравир при бременни жени. Голямо количество данни, събрани от бременни жени, приемащи ламивудин (повече от 1 000 случая на експозиция), обаче не показват малформативна токсичност. Проучванията с ралтегравир при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

При пациентки, ко-инфектирани с хепатит, които са на лечение с DUTREBIS и впоследствие забременеят, трябва да се има предвид възможността за рецидив на хепатита при спиране на приема на DUTREBIS.

Митохондриална дисфункция

В изследванията *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните инхибитори на обратната транскриптаза причиняват увреждане на митохондриите в различна степен. Съобщени са случаи на митохондриална дисфункция при новородени, изложени на действието на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза *in utero* и/или постнатално (вж. точка 4.4).

Регистър на бременни, на които е приложено антиретровирусно средство

За проследяване на последствията при майката и фетуса при пациентки, на които неумишлено е прилаган DUTREBIS по време на бременност, е създаден Регистър на бременни, на които е приложено антиретровирусното средство. Към лекарите е отправена молба да регистрират пациентките в този регистър.

По правило, при вземане на решение за прилагане на антиретровирусни средства за лечение на HIV инфекция при бременни и съответно, за да се намали рискът от вертикално предаване на HIV на новороденото, трябва да се вземат предвид данните от проучвания при животни, както и клиничният опит при бременни жени, за да се определи безопасността за фетуса.

Кърмене

Не се препоръчва кърмене по време на приема на DUTREBIS. Препоръчва се майките, инфектирани с HIV, да не кърмят бебетата си, като общо правило, с цел да се избегне предаването на HIV.

След перорално приложение, ламивудин се екскретира в кърмата в концентрации, подобни на тези, установени в серума.

Не е известно дали ралтегравир се секретира в кърмата. Ралтегравир обаче се секретира в млякото на плъхове. При плъхове, доза за майката от 600 mg/kg/ден води до средна концентрация на активното вещество в млякото приблизително 3 пъти по-висока от тази в плазмата на майката.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на DUTREBIS върху фертилитета. При мъжки и женски плъхове при дози на ралтегравир до 600 mg/kg/ден, водещи до експозиция 3 пъти над експозицията при препоръчителната доза при хора, не са наблюдавани ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Съобщени са случаи на замайване при някои пациенти, при прилагане на схеми на лечение, съдържащи ралтегравир, което може да повлияе способността на някои пациенти да шофират и работят с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Не са правени клинични проучвания при пациенти, които не са били конкретно лекувани с DUTREBIS. Профилът на безопасност на DUTREBIS се основава на данни за безопасност от отделните компоненти на DUTREBIS (ламивудин и ралтегравир).

Най-честите нежелани реакции, съобщени по време на лечение с ламивудин, са главоболие, гадене, неразположение, умора, назални признаци и симптоми, диария и кашлица. Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с ралтегравир са главоболие и гадене.

При прилагане на нуклеозидни аналози са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, понякога фатални, обикновено свързани с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза (вж. точка 4.4).

Съобщени са злокачествени новообразувания при пациенти, провеждали и не провеждали лечение, които са започнали лечение с ралтегравир, заедно с други антиретровирусни средства. Видът и честотата на отделните злокачествени новообразувания са такива, каквито се очакват при популация с голям имунен дефицит. Рискът от развитие на злокачествени новообразувания в тези проучвания е сходен в групите на ралтегравир и в групите, получавали сравнителни продукти.

Наблюдавани са отклонения в лабораторните показатели на креатинин киназата от степен 2-4, при лица, лекувани с ралтегравир. Съобщени са случаи на миопатия и рабдомиолиза.

DUTREBIS трябва да се използва с внимание при пациенти, които са имали миопатия или рабдомиолиза в миналото или имат някакви предразполагащи фактори, включително прием на други лекарствени продукти, свързани с тези заболявания (вж. точка 4.4).

КАРТ е свързана с преразпределение на телесната мастна тъкан (липодистрофия) при пациенти с HIV, включващо загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишена интраабдоминална и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на мастна тъкан дорзоцервикално (бизонска гърбица).

КАРТ е свързана с метаболитни нарушения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

При HIV инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); обаче, съобщаваното време до настъпването варира и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани по време на лечение на НГУ заболяване с ламивудин и/или ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с друга АРТ).

Нежеланите реакции, наблюдавани в клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системо-органни класове и абсолютна честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Системо-органен клас	Честота	Ламивудин и/или ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)*
Инфекции и инфестации	нечести	генитален херпес, фоликулит, гастроентерит, херпес симплекс, херпес вирусна инфекция, херпес зостер, грип, абсцес на лимфен възел, молускум контагиозум, назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	нечести	кожен папилом
Нарушения на кръвта и лимфната система	нечести	желязодефицитна анемия, болезнени лимфни възли, лимфаденопатия, неутропения и анемия (понякога тежки), тромбоцитопения
	много редки	придобита (чиста) аплазия на еритроцитите
Нарушения на имунната система	нечести	синдром на имунна реконституция, лекарствена свръхчувствителност, свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	чести	понижен апетит
	нечести	кахексия, захарен диабет, дислипидемия, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хиперлипидемия, хиперфагия, повишен апетит, полидипсия, нарушение на телесните мазнини
Психични нарушения	чести	абнормни сънища, безсъние, кошмари, необичайно поведение, депресия

Системо- органен клас	Честота	Ламивудин и/или ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)*
	нечести	психично нарушение, опит за самоубийство, тревожност, състояние на обърканост, потиснато настроение, голяма депресия, среднощно събуждане с трудно последващо заспиване, променено настроение, пристъп на паника, нарушен сън, суицидна идеация, суицидно поведение (особено при пациенти с данни за минали психични заболявания)
Нарушения на нервната система	чести	замайване, главоболие, психомоторна хиперактивност
	нечести	амнезия, синдром на карпален тунел, нарушена познавателна способност, нарушение на вниманието, постурално замайване, дисгеузия, хиперсомния, хипоестезия, летаргия, увредена памет, мигрена, периферна невропатия, парестезия, сънливост, тензионно главоболие, тремор, лошо качество на съня
Нарушения на очите	нечести	нарушение на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта	чести	вертиго
	нечести	шум в ушите
Сърдечни нарушения	нечести	палпитации, синусова брадикардия, камерна екстрасистолия
Съдови нарушения	нечести	горещи вълни, хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	кашлица, назална конгестия
	нечести	дисфония, епистаксия
Стомашно-чревни нарушения	чести	раздуване на корема, диария, флатуленция, гадене, повръщане, диспепсия, коремна болка или спазми
	нечести	гастрит, коремна дискомфорт, болка в горната коремна област, коремна болезненост, аноректален дискомфорт, запек, сухота в устата, дискомфорт в епигастриума, ерозивен дуоденит, оригване, гастроезофагеална рефлуксна болест, гингивит, глосит, одинофагия, панкреатит, пептична язва, ректален кръвоизлив
Хепатобилиарни нарушения	нечести	хепатит, чернодробна стеатоза, алкохолен хепатит, чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	обрив, алоpecia
	нечести	акне, акнеиформен дерматит, суха кожа, еритем, лицева атрофия, хиперхидроза, липоатрофия, придобита липодистрофия, липохипертрофия, нощни изпотявания, пруриго, пруритус, генерализиран пруритус, макуларен обрив, макуло-папулозен обрив, обрив със сърбеж, кожни лезии, уртикария, ксеродерма, синдром на Stevens-Johnson, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)
	редки	ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	чести	артралгия, мускулни нарушения
	нечести	артрит, болка в гърба, болка в хълбока, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка в шията, остеопения, болка в крайниците, тендонит, рабдомиолиза

Системо- органен клас	Честота	Ламивудин и/или ралтегравир (самостоятелно или в комбинация с други АРТ)*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	нечести	бъбречна недостатъчност, нефрит, нефролитиаза, никтурия, бъбречна киста, бъбречно увреждане, тубулоинтерстициален нефрит
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период	нечести	еректилна дисфункция, гинекомастия, менопаузни симптоми
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	астения, умора, общо неразположение, треска
	нечести	дискомфорт в гърдите, втрисане, оток на лицето, увеличение на мастната тъкан, усещане за нервност, субмандибулярно образуване, периферен оток, болка
Изследвания	чести	атипични лимфоцити, повишаване на чернодробните ензими (АСАТ, АЛАТ), повишени триглицериди в кръвта, повишена липаза, повишена панкреатична амилаза в кръвта
	нечести	намален абсолютен брой на неутрофилите, повишена алкална фосфатаза, намален албумин в кръвта, повишена кръвна амилаза, повишен кръвен билирубин, повишен холестерол в кръвта, повишен креатинин в кръвта, повишена кръвна захар, повишен уреен азот в кръвта, повишена креатининфосфокиназа, повишена кръвна захар на гладно, захар в урината, повишени липопротеини с висока плътност, повишено международно нормализирано съотношение, повишени липопротеини с ниска плътност, намален брой тромбоцити, еритроцити в урината, повишена обиколка на талията, повишено тегло, намален брой бели кръвни клетки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	нечести	инцидентно предозиране
*Данните за нежеланите реакции са събирани въз основа на всяко отделно активно вещество на DUTREBIS.		

Описание на избрани нежелани реакции

За всяка от следните клинични нежелани реакции, съобщени за ралтегравир, има поне един сериозен случай: генитален херпес, анемия, синдром на имунна реконституция, депресия, психично нарушение, опит за самоубийство, гастрит, хепатит, бъбречна недостатъчност, инцидентно предозиране.

В клинични проучвания на провеждали лечение пациенти, получаващи ралтегравир, обрив, независимо от причината, се наблюдава по-често при схемите, съдържащи ралтегравир и дарунавир, в сравнение с тези, съдържащи ралтегравир без дарунавир или дарунавир без ралтегравир. С подобна честота се появява обрив, считан от изследователя за свързан с лекарството. Коригираните спрямо експозицията честоти на обрива (всички причинители) са съответно 10,9; 4,2 и 3,8 на 100 пациентогодини (ПГ), а за обрив свързан с лекарството - съответно 2,4; 1,1 и 2,3 на 100 ПГ. Наблюдаваните в клинични проучвания обриви са леки до умерени по тежест и не са свързани с прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Пациенти, ко-инфектирани с хепатит В и/или с хепатит С вирус

При проучвания с ралтегравир Фаза III, провеждателите лечение пациенти (N = 114/699 или 16%; хепатит В (hepatitis B, HBV) = 6%, хепатит С (hepatitis C, HCV) = 9%, HBV + HCV = 1%) и нелекуваните пациенти (N = 34/563 или 6%; HBV = 4%, HCV = 2%, HBV + HCV = 0,2%) с хроничен (но не остър) активен хепатит В и/или хепатит С ко-инфекция, са допуснати до участие в клинично изпитване, при условие че резултатите от изходните изследвания на чернодробната функция не надвишават 5 пъти горната граница на нормата. Като цяло, профилът на безопасност на ралтегравир при пациенти с ко-инфекция с вирусите на хепатит В и/или хепатит С е подобен на този при пациенти без ко-инфекция с вирусите на хепатит В и/или хепатит С, въпреки че честотите на отклоненията в стойностите на АСАТ и АЛАТ са понякога по-високи в подгрупата с хепатит В и/или хепатит С вирусна ко-инфекция и за двете лекувани групи. На седмица 96, при провеждали лечение пациенти, отклонения в лабораторните показатели от степен 2 или по-висока, което представлява влошаване на степента спрямо изходните нива на АСАТ, АЛАТ или общия билирубин, са наблюдавани съответно при 29%, 34% и 13% от ко-инфектираните участници, лекувани с ралтегравир, в сравнение с 11%, 10% и 9% от всички останали, лекувани с ралтегравир, участници. На седмица 240, при нелекувани пациенти, отклонения в лабораторните показатели от степен 2 или по-висока, което представлява влошаване на степента спрямо изходните нива на АСАТ, АЛАТ или общия билирубин, са наблюдавани съответно при 22%, 44% и 17% от ко-инфектираните участници, лекувани с ралтегравир, в сравнение с 13%, 13% и 5% от всички останали, лекувани с ралтегравир, участници.

Следните нежелани лекарствени реакции са идентифицирани при постмаркетинговото проследяване на ралтегравир: тромбоцитопения, суицидна идея, суицидно поведение (особено при пациенти с данни за минали психични заболявания), чернодробна недостатъчност, синдром на Stevens-Johnson, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), рабдомиолиза.

Педиатрична популация

DUTREBIS не трябва да се прилага при деца на възраст под 6 години или при пациенти с телесно тегло под 30 kg поради изискванията за дозиране на базата на телесното тегло при тази популация пациенти (вж. точка 5.2).

В изпитването IMPAACT P1066 ралтегравир е проучен в комбинация с други антиретровирусни средства при 126 деца и юноши на възраст 2 до 18 години, инфектирани с HIV-1 и лекувани преди това с антиретровирусни средства (вж. точки 5.1 и 5.2). 96 от 126-те пациенти са получавали ралтегравир в препоръчителната доза.

При тези 96 деца и юноши честотата, типът и тежестта на свързаните с лекарствения продукт нежелани реакции до седмица 48 са сравними с тези, наблюдавани при възрастните.

Един пациент е развил свързани с лекарствения продукт нежелани реакции от степен 3, психомоторна хиперактивност, необичайно поведение и инсомния; един пациент е развил свързан с лекарствения продукт тежък алергичен обрив от 2-ра степен.

Един пациент е развил свързани с лекарствения продукт лабораторни отклонения на АСАТ от 4-та степен и на АЛАТ от 3-та степен, оценени като сериозни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Прилагането на ламивудин в много високи дози при проучванията за остра токсичност при животни не е довело до органна токсичност. Съществуват ограничени данни за последствията от остро предозиране при хора. Не е имало фатални случаи, а пациентите са се възстановили. След такова предозиране не са установени специфични признаци или симптоми.

При предозиране е добре да се предприемат стандартните поддържащи мерки, като изчистване на неабсорбирания материал от стомашно-чревния тракт, клинично проследяване (включително електрокардиограма) и при нужда - назначаване на поддържащо лечение.

Тъй като ламивудин може да се диализира, при лечението на предозиране може да се приложи продължителна хемодиализа, въпреки че този аспект не е проучен.

Няма специфична информация за лечение при предозиране на ралтегравир.

Трябва да се има предвид, че в клиничната практика ралтегравир се използва под формата на калиева сол. Не е известно до каква степен ралтегравир подлежи на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение; антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации, АТС код: J05AR16

Механизъм на действие

Ламивудин е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ), активен срещу човешкия имунодефицитен вирус (HIV) и вируса на хепатит В (HBV).

Ралтегравир е интегразен инхибитор, активен срещу човешки имунодефицитен вирус HIV-1.

Антивирусна активност *in vitro*

Въз основа на *in vitro* данните е направено предположение, че продължаването на приема на ламивудин като част от антиретровирусната схема на лечение, въпреки развитието на M184V, може да осигури остатъчна антиретровирусна активност (вероятно поради увреждане на състоянието на вируса). Клиничното значение на тези факти не е установено.

Ралтегравир в концентрация 31 ± 20 nM води до 95% инхибиране (IC_{95}) на HIV-1 репликацията (отнася се за неутрализирана, инфицирана с вирус култура) в култури от човешки Т-лимфоидни клетки, инфицирани с адаптирания към клетъчната линия HIV-1 вариант H9IIIB. Освен това, ралтегравир инхибира вирусната репликация в култури от митоген-активирани човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв, заразени с различни първични клинични изолати на HIV-1, в това число изолати от 5 не-В подвида и изолати, резистентни на инхибитори на обратната транскриптаза и протеазни инхибитори. При инфекционен метод с един цикъл ралтегравир инхибира инфектирането на 23 HIV изолата, представляващи 5 не-В подвида и 5 циркулиращи рекомбинантни форми с IC_{50} стойности в диапазона от 5 до 12 nM.

Резистентност

HIV-1 резистентността към ламивудин е свързана с възникването на промяна в аминокиселината M184V в близост до активния център на вирусната обратна транскриптаза (reverse transcriptase, RT). Този вариант се появява както *in vitro*, така и при пациенти, инфицирани с HIV-1, лекувани с антиретровирусна терапия, включваща ламивудин. M184V мутантите проявяват значително по-малка чувствителност към ламивудин и отслабена вирусна репликативна способност *in vitro*. Изследванията *in vitro* показват, че резистентни на зидовудин вирусни изолати могат да станат чувствителни към зидовудин, когато едновременно развият

резистентност към ламивудин. Клиничното значение на тези данни обаче все още остава неизяснено.

Кръстосаната резистентност, причинена от M184V RT, е ограничена при антиретровирусните средства от групата на нуклеозидните инхибитори. Зидовудин и ставудин запазват антиретровирусната си активност срещу HIV-1, резистентен към ламивудин. Абакавир запазва антиретровирусното си действие срещу HIV-1, резистентен към ламивудин, само с M184V мутация. M184V RT мутантите проявяват < 4-кратно намаление на чувствителността към диданозин. Клиничното значение на тези данни не е установено. *In vitro* изследванията за чувствителност не са били стандартизирани и резултатите може да варират в зависимост от методологични фактори.

In vitro ламивудин показва ниска цитотоксичност към периферните лимфоцити в кръвта, към зрелите лимфоцити и моноцит-макрофагеални клетъчни линии, и към редица родоначални клетки в костния мозък.

Повечето вируси, изолирани от пациенти, лекувани неуспешно с ралтегравир, имат високи нива на резистентност към ралтегравир, в резултат от възникването на две или повече мутации. Повечето имат ключова мутация в аминокиселина 155 (N155 е променена на H), аминокиселина 148 (Q148 е променена на H, K или R) или аминокиселина 143 (Y143 е променена на H, C или R), заедно с една или повече допълнителни интегрални мутации (напр. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Ключовите мутации намаляват вирусната възприемчивост към ралтегравир, а добавянето на други мутации води до допълнително намаляване на вирусната възприемчивост. Факторите, които намаляват вероятността за развитие на резистентност, включват по-ниски изходни стойности на вирусно натоварване и употребата на други антиретровирусни средства. Мутациите, причиняващи резистентност към ралтегравир, обикновено причиняват и резистентност към елвитегравир, който е инхибитор на трансфера на интегралната верига. Мутациите в аминокиселина 143 водят до по-висока резистентност към ралтегравир отколкото към елвитегравир, а мутацията E92Q води до по-висока резистентност към елвитегравир отколкото към ралтегравир. Вирусите, носители на мутация в аминокиселина 148, заедно с една или повече допълнителни мутации, водещи до резистентност към ралтегравир, могат също да имат клинично значима резистентност към долутегравир.

Клинична ефикасност с ламивудин

В клиничните проучвания е установено, че комбинацията от ламивудин със зидовудин намалява вирусното натоварване с HIV-1 и повишава броя на CD4 клетките. Клиничните данни за крайната точка показват, че ламивудин в комбинация със зидовудин значително намалява риска от прогресия на болестта и смъртността.

Данните от клиничните проучвания показват, че ламивудин в комбинация със зидовудин забавят появата на резистентни към зидовудин изолати при лица без предшестваща антиретровирусна терапия.

Ламивудин е широко използван като част от антиретровирусна комбинирана терапия с други антиретровирусни средства от същия клас (НИОТ) или от различни класове (протеазни инхибитори, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, интегрални инхибитори).

Установена е ефикасност на антиретровирусна терапия, състояща се от няколко лекарства, включително ламивудин при пациенти, които преди това не са лекувани с антиретровирусни продукти и при пациенти с M184V мутантни щамове на HIV.

Взаимовръзката между установената *in vitro* чувствителност на HIV към ламивудин и клиничния отговор към ламивудин-съдържаща терапия все още се проучва.

Ламивудин не е специално проучван при HIV пациенти, ко-инфектирани с HBV.

Клинична ефикасност с ралтегравир

Данните за ефикасност на ралтегравир се основават на анализи на данните от седмица 96 от две рандомизирани, двойно слепи, плацебо контролирани проучвания (BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2, Протоколи 018 и 019) при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти, провеждали антиретровирусно лечение и анализ на данни от седмица 240 от рандомизирано, двойно слепо изпитване, контролирано с активно вещество (STARTMRK, протокол 021) при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти, не провеждали антиретровирусно лечение.

Възрастни пациенти, провеждали лечение

BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2 (многоцентрови, рандомизирани, двойно слепи, плацебо контролирани проучвания) оценяват безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 400 mg два пъти дневно, спрямо плацебо, в комбинация с оптимизирана основна терапия (ООТ) при инфектирани с HIV пациенти на възраст 16 и повече години с документирана резистентност към поне един лекарствен продукт от всеки от 3-те класа (ННОТ, ННИОТ, ПИ) антиретровирусни терапии. Преди рандомизиране, ООТ се избират от изследователя въз основа на предходната терапевтична анамнеза на пациента и изходно изследване за генотипна и фенотипна вирусна резистентност.

Демографските данни за пациентите (пол, възраст и раса) и изходните характеристики са сравними между групите, получаващи ралтегравир 400 mg два пъти дневно и плацебо. Пациентите са имали предходна експозиция към брой антиретровирусни продукти с медиана 12, за брой години с медиана 10. При ООТ са използвани АРТ с медиана 4.

Резултати от 48-седмичен и 96-седмичен анализ

Трайните резултати от сборните проучвания BENCHMRK 1 и BENCHMRK 2 (седмица 48 и седмица 96) при пациенти, лекувани с препоръчителната доза ралтегравир 400 mg два пъти дневно, са представени на Таблица 2.

Таблица 2
Резултати за ефикасност на седмици 48 и 96

BENCHMRK 1 и 2 сборни	48 седмици		96 седмици	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)
Процент HIV-РНК				
< 400 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Изходни характеристики [‡]				
HIV-РНК	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
> 100 000 копия/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
≤ 100 000 копия/ml				
CD4-брой ≤ 50 клетки/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 и	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 клетки/mm ³				
> 200 клетки/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Скор за чувствителност (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 и повече	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Процент HIV-РНК				
< 50 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Изходни характеристики [‡]				

BENCHMRK 1 и 2 сборни		48 седмици		96 седмици	
Параметър		Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно + ООТ (N = 462)	Плацебо + ООТ (N = 237)
HIV-РНК		48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
> 100 000 копия/ml		73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
≤ 100 000 копия/ml					
CD4-брой ≤ 50 клетки/mm ³		50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 и		67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 клетки/mm ³		76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
> 200 клетки/mm ³					
Скор за чувствителност (GSS) [§]					
0		45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1		67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 и повече		75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Средна промяна на CD4					
клетките (95 % CI),					
клетки/mm³					
Всички пациенти [†]		109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Исходни характеристики [‡]					
HIV-РНК		126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
> 100 000 копия/ml		100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
≤ 100 000 копия/ml					
CD4-брой ≤ 50 клетки/mm ³		121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 и		104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 клетки/mm ³		104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
> 200 клетки/mm ³					
Скор за чувствителност (GSS) [§]					
0		81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1		122 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 и повече		125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Незавършилите се считат за неуспех: пациентите, които са преустановили лечението предварително се приемат впоследствие за неуспех. Съобщава се процентът пациенти с отговор и свързан 95% доверителен интервал (confidence interval, CI).

[‡] При анализ по прогностични фактори, за вирусологичен неуспех се счита процент < 400 и 50 копия/ml. При средна промяна на CD4, за вирусологичен неуспех се счита промяна спрямо изходните стойности.

[§] Оценката на генотипната чувствителност (Genotypic Sensitivity Score, GSS) се определя като общи перорални АРТ при оптимизирана основна терапия (ООТ), към които вирусен изолат от пациента показва генотипна чувствителност, според изследвания за генотипна резистентност. Използване на енфувиртид за ООТ при нелекувани предварително с енфувиртид пациенти се брои за едно лекарство при ООТ. Също така, използването на дарунавир за ООТ при нелекувани предварително с дарунавир пациенти се брои за едно лекарство при ООТ.

С ралтегравир се постига вирусологичен отговор (при използване на подхода незавършен=неуспешен) от HIV РНК < 50 копия/ml при 61,7 % от пациентите на седмица 16, при 62,1 % на седмица 8 и при 57,0 % на седмица 96. Някои пациенти развиват вирусологичен ребаунд между 16-та и 96-та седмица. Факторите, свързвани с неуспех, включват високо вирусно натоварване на изходно ниво и ООТ, която не включва нито едно мощно активно средство.

Преминаване на ралтегравир

Проучванията SWITCHMRK 1 и 2 (Протоколи 032 и 033) оценяват инфектирани с HIV пациенти, получаващи потискащо лечение (скрининг HIV РНК < 50 копия/ml; стабилна схема > 3 месеца) с лопинавир 200 mg (+) ритонавир 50 mg 2 таблетки два пъти дневно плюс не по-малко от 2 нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза и рандомизирани в отношение 1:1 за продължаване на лопинавир (+) ритонавир 2 таблетки два пъти дневно (съответно n=174

и n=178) или заместване на лопинавир (+) ритонавир с ралтегравир 400 mg два пъти дневно (съответно n=174 и n=176). Пациентите с предходна анамнеза за неуспешно вирусологично лечение не са изключени и броят на предходните антиретровирусни лечения не е ограничен.

Тези проучвания са прекратени след първичния анализ за ефикасност на седмица 24, тъй като те не успяват да демонстрират неинфериорност на ралтегравир в сравнение с лопинавир (+) ритонавир. И в двете проучвания на седмица 24, се поддържа потискане на HIV РНК до по-малко от 50 копия/ml в 84,4% от групата на ралтегравир, в сравнение с 90,6% от групата на лопинавир (+) ритонавир (незавършили=неуспешно лекувани). Вижте точка 4.4 относно необходимостта от прилагане на ралтегравир с други две активни вещества.

Нелекувани възрастни пациенти

STARTMRK (многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо изпитване, контролирано с активно вещество) прави оценка на безопасността и антиретровирусната активност на ралтегравир 400 mg два пъти дневно спрямо ефавиренц 600 mg преди лягане, в комбинация с емтрицитабин (+) тенофовир, при непровеждали лечение, инфектирани с HIV пациенти с HIV РНК > 5 000 копия/ml. Рандомизацията е стратифицирана по скринираните нива на HIV РНК ($\leq 50\,000$ копия/ml; и > 50 000 копия/ml) и по хепатит В или С статус (положителен или отрицателен).

Демографските данни за пациентите (пол, възраст и раса) и изходните характеристики са сравними между групата, получаваща ралтегравир 400 mg два пъти дневно и групата, получаваща ефавиренц 600 mg преди лягане.

Резултати от 48-седмичен и 240-седмичен анализ

По отношение на първичната крайна точка за ефикасност, частта (%) от пациенти, постигащи HIV РНК < 50 копия/ml в седмица 48 е 241/280 (86,1 %) в групата, получаваща ралтегравир и 230/281 (81,9 %) в групата, получаваща ефавиренц. Разликата между лечението (ралтегравир-ефавиренц) е 4,2% със съответен 95 % CI от (-1,9; 10,3), което означава, че ралтегравир е неинфериорен по отношение на ефавиренц (p-стойност за неинфериорност < 0,001). В седмица 240, разликата между лечението (ралтегравир – ефавиренц) е 9,5% със съответен 95% CI от (1,7, 17,3). Резултатите от седмица 48 и седмица 240 за пациенти, лекувани с препоръчителната доза ралтегравир 400 mg два пъти дневно от изпитването STARTMRK са представени на Таблица 3.

Таблица 3
Резултати за ефикасност на седмици 48 и 240

Проучване STARTMRK	48 седмици		240 седмици	
	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)
Процент HIV-РНК < 50 копия/ml (95 % CI)				
Всички пациенти [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Изходни характеристики[‡]				
HIV-РНК > 100 000 копия/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100\,000$ копия/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	2 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-брой ≤ 50 клетки/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 и ≤ 200 клетки/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)

Проучване STARTMRK		48 седмици		240 седмици	
Параметър		Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)	Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (N = 281)	Ефавиренц 600 mg преди лягане (N = 282)
	> 200 клетки/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
	Вирусен подвид клон В	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
	Не-клон В	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Средна промяна на CD4 клетките (95 % CI), клетки/mm³					
	Всички пациенти [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
	Исходни характеристики [‡]				
	HIV-RНК > 100 000 копия/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
	≤ 100 000 копия/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
	CD4-брой ≤ 50 клетки/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (269, 399)	314 (242, 386)
	> 50 и	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
	≤ 200 клетки/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
	> 200 клетки/mm ³	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
	Вирусен подвид клон В	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)
	Не-клон В				

[†] Незавършил се счита пациент с неуспешно проведено лечение: пациенти, които са преустановили лечението предварително се приемат впоследствие като неуспешно лекувани. Съобщава се процентът пациенти с отговор и свързан 95% доверителен интервал (CI).

[‡] За анализ по прогностични фактори, за вирусологичен неуспех се считат придвижилите се напред към процент < 50 и 400 копия/ml. За средна промяна в броя на CD4 е използвано придвижване напред спрямо изходните стойности за вирусологичен неуспех.

Забележки: Анализът се базира на всички налични данни.

Ралтегравир и ефавиренц се прилагат с емтрицитабин (+) тенофовир.

Педиатрична популация

DUTREBIS не трябва да се прилага при деца на възраст под 6 години или при пациенти с телесно тегло под 30 kg поради изискванията за дозиране на базата на телесното тегло при тази популация пациенти (вж. точка 5.2).

IMPAACT P1066 е открито многоцентрово проучване фаза I/II, оценяващо фармакокинетичния профил, безопасността, поносимостта и ефикасността на ралтегравир при инфектирани с HIV деца. В това проучване са включени 126 лекувани преди това деца и юноши на възраст 2 до 18 години. Пациентите са стратифицирани по възраст, като първо са включени юношите, а след това, последователно – по-малките деца. Пациентите са получавали или таблетки от 400 mg (на възраст 6 до 18 години), или таблетки за дъвчене (на възраст 2 до < 12 години). Ралтегравир е прилаган с оптимизирана основна терапевтична схема.

Първоначалният етап за определяне на дозата включва интензивна фармакокинетична оценка. Изборът на доза е направен въз основа на постигането на плазмена експозиция и най-ниска концентрация на ралтегравир, сходни с тези при възрастни, както и въз основа на приемлива краткосрочна безопасност. След избора на доза са включени допълнителни пациенти за оценка на дългосрочната безопасност, поносимост и ефикасност. 96 от включените 126 пациенти са получавали ралтегравир в препоръчителната доза (вж. точка 4.2).

Таблица 4

Исходни характеристики и резултати за ефикасността на седмици 24 и 48 от IMPAАСТ P1066 (възраст от 2 до 18 години)

Параметър	Последна доза популация	
	N = 96	
Демографски показатели		
Възраст (години), медиана [диапазон]	13 [2 – 18]	
Мъжки пол	49 %	
Раса		
Бяла	34 %	
Черна	59 %	
Исходни характеристики		
Плазма HIV -1 РНК (log ₁₀ копия/ml), средна [диапазон]	4,3 [2,7 – 6]	
Брой на CD4 клетки (клетки/mm ³), медиана [диапазон]	481 [0 – 2361]	
Процент на CD4 клетки, медиана [диапазон]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-РНК > 100 000 копия/ml	8 %	
Категория В или С на CDC за HIV	59 %	
Преди приложение на АРТ по клас		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Отговор	Седмица 24	Седмица 48
Постигнат спад ≥1 log ₁₀ HIV РНК от изходното ниво или <400 копия/ml	72 %	79 %
Постигнато HIV РНК > 50 копия/ml	54 %	57 %
Средно повишаване на броя на CD4 клетките (%) от изходното ниво	119 клетки/mm ³ (3,8 %)	156 клетки/mm ³ (4,6 %)

5.2 Фармакокинетични свойства

Сравнителната бионаличност на DUTREBIS (150 mg ламивудин/300 mg ралтегравир) таблетка с фиксирана дозова комбинация е оценена спрямо отделните активни вещества (150 mg ламивудин и 400 mg ралтегравир), прилагани едновременно при 108 здрави индивиди. Ламивудин в таблетката с фиксирана дозова комбинация е биоеквивалентен с ламивудин (като монотерапия) след прием на активното вещество самостоятелно. Ралтегравир в таблетката с фиксирана дозова комбинация не е биоеквивалентен по отношение на C₁₂, макар че, въз основа на фармакокинетично/фармакодинамично моделиране не се очакват клинично значими разлики в експозицията на ралтегравир след прилагане на таблетката с фиксирана дозова комбинация в сравнение с приложение на ралтегравир като монотерапия.

Абсорбция

При прилагане на DUTREBIS, ралтегравир се абсорбира с T_{max} около 1 час на гладно. Това е малко по-бързо от лекарствената форма на ралтегравир, съдържаща полуксамер, която има T_{max} около 3 часа. Бионаличността на компонента ралтегравир в DUTREBIS на гладно е приблизително 60 %, което е по-високо от бионаличността на ралтегравир от лекарствената форма ралтегравир с полуксамер и обяснява разликата в дозата ралтегравир. Разпределението, метаболизъмът и екскрецията на ламивудин и ралтегравир, след като се абсорбират, са сходни с тези на стандартните активни вещества, приложени самостоятелно, както е описано в следващите параграфи.

Ламивудин се резорбира добре в стомашно-чревния тракт и бионаличността на пероралния ламивудин при възрастни по принцип е между 80 и 85 %. След перорално приложение средното време (t_{max}) за достигане на максимални серумни концентрации (C_{max}) е около един час. Въз основа на данните от проучване при здрави доброволци е установено, че при терапевтични дози от 150 mg два пъти дневно средните (CV) плазмени концентрации C_{max} и C_{min} на ламивудин в стационарно състояние са съответно 1,2 µg/ml (24 %) и 0,09 µg/ml (27 %). Средната (CV) AUC при интервал на дозиране от 12 часа е 4,7 µg•h/ml (18 %). При терапевтична доза от 300 mg веднъж дневно средните (CV) плазмени концентрации C_{max} и C_{min}

в стационарно състояние, и AUC за 24 часа са съответно 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) и 8,9 µg•h/ml (21%).

Едновременното прилагане на зидовудин с ламивудин води до увеличение на експозицията на зидовудин с 13% и повишение на максималните плазмени нива с 28%. Счита се, че това не е от значение за безопасността на пациента и поради това не е необходимо коригиране на дозата.

Както е демонстрирано при здрави доброволци, на които са приложени еднократни перорални дози ралтегравир на гладно, AUC и C_{max} на ралтегравир се повишават пропорционално на дозата в диапазон от 100 mg до 1 600 mg. $C_{12\text{ hr}}$ на ралтегравир се повишава пропорционално на дозата в диапазон от 100 до 800 mg и малко по-малко от пропорционално на дозата в диапазона 100 mg до 1 600 mg. Не е установена дозова пропорционалност при пациенти.

При дозиране два пъти дневно, фармакокинетичното стационарно състояние се постига бързо, приблизително през първите 2 дни от прилагането. Кумулирането при AUC и C_{max} е слабо до липсващо, като има данни за слабо акумулиране при $C_{12\text{ hr}}$.

Като цяло се наблюдава значителна вариабилност във фармакокинетиката на ралтегравир. За проследената в BENCHMRK 1 и 2 $C_{12\text{ hr}}$, коефициентът на вариация (CV) за интерперсоналната вариабилност = 212 % и CV за интраперсоналната вариабилност = 122 %. Причините за вариабилност в рамките на проучване BENCHMRK могат да включват разлики при едновременното прилагане с храна и едновременно прилагани лекарствени продукти. Като цяло, резултатите от клиничните фармакологични проучвания с DUTREBIS показват подобни лекарствени експозиции в сравнение с отделните активни вещества ламивудин и ралтегравир, включително подобна променливост при ралтегравир $C_{12\text{ hr}}$ и C_{max} . Фармакокинетичните свойства, употребата при специални популации и взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“ за всяко от отделните активни вещества (ламивудин и ралтегравир), са приложими за DUTREBIS.

Отворено, с единична доза, рандомизирано, кръстосано проучване с два периода, оценява ефекта от богатата на мазнини храна върху DUTREBIS, приложен на 20 здрави мъже и жени. Наблюдавани са подобни AUC стойности при DUTREBIS след хранене спрямо на гладно и малко по-ниски стойности на C_{max} (23% за ралтегравир и 21% за ламивудин). В допълнение, наблюдавани са по-високи C_{hr} нива (20% за ралтегравир и 53% за ламивудин). Тези промени не се считат за клинично значими. Следователно, DUTREBIS може да се прилага със или без храна.

Разпределение

При проучвания на ламивудин, въведен интравенозно, средният обем на разпределение е 1,3 l/kg. Наблюдаваният полуживот на елиминиране е 5 до 7 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е приблизително 0,32 l/h/kg с преобладаващо отделяне през бъбреците (> 70%) чрез системата за транспорт на органични катиони.

Ламивудин показва линейна фармакокинетика при дозови граници, надхвърлящи терапевтичните, както и ограничено свързване с албумин - главният плазмен протеин (< 16 % - 36 % със серумния албумин при изследвания *in vitro*).

Има ограничени данни за проникване на ламивудин в централната нервна система и за достигането му до цереброспиналната течност. Средното отношение на концентрациите на ламивудин в цереброспинална течност/серум, 2-4 часа след перорално приложение, е приблизително 0,12. Действителната степен на проникване или връзката с клиничната ефикасност са неизвестни.

Ралтегравир се свързва приблизително 83 % с плазмените протеини при хора в диапазон на концентрацията от 2 до 10 µM.

Ралтегравир лесно преминава през плацентата при плъхове, но не прониква в значителна степен в мозъка.

При две проучвания на инфектирани с HIV-1 пациенти, получавали ралтегравир 400 mg два пъти дневно, ралтегравир се открива веднага в цереброспиналната течност. При първото проучване (n=18), медианата на концентрацията в цереброспиналната течност е била 5,8% (диапазон от 1 до 53,5%) от съответната плазмена концентрация. При второто проучване (n=16), медианата на концентрацията в цереброспиналната течност е била 3% (диапазон от 1 до 61%) от съответната плазмена концентрация. Медианите на тези съотношения са приблизително от 3 до 6 пъти по-ниски от свободната фракция на ралтегравир в плазмата.

Биотрансформация и екскреция

Активната група, вътреклетъчният ламивудин трифосфат, притежава удължен терминален полуживот в клетката (16 до 19 часа) в сравнение с плазмения полуживот на ламивудин (5 до 7 часа).

Ламивудин се отделя предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид. Вероятността от метаболитни лекарствени взаимодействия е ниска поради слабата степен на метаболизирание в черния дроб (5-10%) и на свързване с плазмените протеини.

Проучванията при пациенти с бъбречно увреждане показват, че елиминирането на ламивудин се повлиява от дисфункцията на бъбреците. DUTREBIS не трябва да се прилага при пациенти с креатининов клирънс <50 ml/min (вж. точка 4.2).

Взаимодействието с триметоприм (съставна част на ко-тримоксазол) води до увеличение с 40 % на експозицията на ламивудин в терапевтични дози. Това не изисква коригиране на дозата, освен ако пациентът има и бъбречно увреждане (вж. точки 4.5 и 4.2). Прилагането на ко-тримоксазол с ламивудин при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се прецени внимателно.

Привидният терминален полуживот на ралтегравир е приблизително 9 часа, с по-кратка α -фаза на полуживот (~1 час), която съставлява голяма част от AUC. След прилагане на доза радиоизотопно маркиран ралтегравир перорално, приблизително 51 и 32 % от дозата се екскретират съответно във фекалиите и урината. Според наблюденията при предклиничните проучвания, във фекалиите на животните има само ралтегравир, по-голямата част от който вероятно е получена в резултат на хидролиза на ралтегравир-глюкуронид, секретирани в жлъчката. Два компонента, а именно ралтегравир и ралтегравир-глюкуронид, се откриват в урината и съставляват съответно около 9 и 23 % от дозата. Основното циркулиращо съединение е ралтегравир и той представлява приблизително 70 % от общата радиоактивност; останалата радиоактивност в плазмата се дължи на ралтегравир-глюкуронид. Проучванията с изоформ-селективни химически инхибитори и кДНК-експресирана UDP-глюкуронозилтрансфераза (UGT) показват, че UGT1A1 е основният ензим, участващ в образуването на ралтегравир-глюкуронид. Следователно, данните показват, че основният механизъм за клирънс на ралтегравир при хора е UGT1A1-медирано глюкурониране.

UGT1A1 полиморфизъм

При сравнение на 30 участници с генотип *28/*28 с 27 участници с генотип „див тип“, средното геометрично съотношение (90% CI) на AUC е 1,41 (0,96, 2,09) и средното геометрично съотношение на $C_{12\text{ hr}}$ е 1,91 (1,43, 2,55). Не се налага корекция на дозата при лица с понижена UGT1A1 активност, поради генетичен полиморфизъм.

Специални популации

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на DUTREBIS при педиатричните пациенти не е изследвана в клинични проучвания. DUTREBIS не трябва да се използва при деца на възраст под 6 години или при пациенти с телесно тегло под 30 kg поради изискванията за дозиране въз основа на телесното тегло при тази популация пациенти.

При педиатричната популация, схемата на дозиране на ламивудин, активно вещество на DUTREBIS, е същата като тази на самостоятелното активно вещество (EPIVIR).

Активното вещество ралтегравир в DUTREBIS (300 mg ралтегравир) таблетка с фиксирана дозова комбинация не е биоеквивалентно по отношение на C₁₂, макар че, въз основа на фармакокинетично/фармакодинамично моделиране, не се очакват клинично значими разлики в експозицията на ралтегравир. При деца фармакокинетиката на ралтегравир в DUTREBIS се очаква да доведе до експозиции, за които е доказано, че са безопасни и ефикасни при възрастни, на базата на моделиране и симулация с помощта на фармакокинетичните данни за ралтегравир при възрастни.

Фармакокинетиката на DUTREBIS при деца на възраст под 6 години не е установена.

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата на DUTREBIS в зависимост от възрастта.

Фармакокинетиката на ламивудин след приложение при пациенти на възраст над 65 години не е проучена. Въпреки това, не е имало клинично значим ефект на възрастта върху фармакокинетиката на ралтегравир при изпитваната възрастова група (19 до 71 години с няколко (8) участници над 65-годишна възраст).

Пол, раса и ИТМ

Не е необходима корекция на дозата на DUTREBIS в зависимост от пол, раса или ИТМ. Няма клинично значими фармакокинетични разлики, дължащи се на пол, раса или индекс на телесна маса (ИТМ) за ралтегравир при възрастни пациенти.

Бъбречно увреждане

Не са правени проучвания с DUTREBIS при пациенти с бъбречна недостатъчност. Препоръките се базират на наличните данни от отделните компоненти. DUTREBIS не трябва да се прилага на пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min. Бъбречната функция трябва да се наблюдава при пациенти, при които съществува по-голяма вероятност от намаляване на бъбречната функция. Ако креатининовият клирънс се понижи до < 50 ml/min, DUTREBIS трябва да бъде сменен със схема на лечение с отделните активни вещества (ламивудин и ралтегравир). За указанията за дозиране, моля, вижте КХП на отделните активни вещества на DUTREBIS. Тъй като степента, до която DUTREBIS може да се диализира е неизвестна, трябва да се избягва дозиране преди диализната процедура (вж. точка 4.2).

Фармакокинетичните свойства на ламивудин са определени в малка група HIV-1-инфектирани възрастни с нарушена бъбречна функция.

Експозицията (AUC₀₋₂₄), C_{max} и полуживотът нарастват с намаляване на бъбречната функция (както са формулирани от креатининовия клирънс). Видимият общ перорален клирънс (CL/F) на ламивудин намалява с намаляване на креатининовия клирънс. T_{max} не се повлиява съществено от бъбречната функция.

За ралтегравир бъбречният клирънс на непромененото лекарство представлява второстепенен път на елиминиране. Извършено е проучване на фармакокинетиката на ралтегравир при възрастни пациенти с тежка бъбречна недостатъчност. Освен това, бъбречната недостатъчност е оценена при комбиниран фармакокинетичен анализ. Липсват клинично значими фармакокинетични различия между пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и здрави индивиди.

Чернодробно увреждане

Не са правени проучвания с DUTREBIS при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Препоръките се базират на наличните данни от отделните компоненти. Не се изисква корекция на дозата за DUTREBIS при пациенти с лека до умерена степен на чернодробна недостатъчност.

Фармакокинетичните свойства на ламивудин са определени при възрастни с нарушена чернодробна функция. Фармакокинетичните параметри не се променят от намаляване на чернодробната функция. Ето защо не се налага корекция на дозата на ламивудин при пациенти с нарушена чернодробна функция. Безопасността и ефикасността на ламивудин не са установени при наличието на декомпенсирано чернодробно заболяване.

Ралтегравир се елиминира основно чрез глюкурониране в черния дроб. При възрастни липсват клинично значими фармакокинетични разлики между пациенти с умерена степен на чернодробна недостатъчност и здрави индивиди. Ефектът на тежката чернодробна недостатъчност върху фармакокинетиката на ралтегравир не е проучен (вж. точки 4.2 и 4.4).

Фармакокинетика при бременност

След перорално приложение фармакокинетиката на ламивудин при жени в напреднала бременност е сходна с тази при жените, които не са бременни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания при животни с DUTREBIS. Следващите данни се основават на констатациите в отделни проучвания с отделните активни вещества на DUTREBIS (ламивудин и ралтегравир).

Прилагането на ламивудин във високи дози върху опитни животни по време на токсикологичните изследвания не е било свързано със значителна органна токсичност. При най-високите дозови нива са наблюдавани незначителни ефекти върху показателите на чернодробната и бъбречната функция, понякога заедно с намаление на теглото на черния дроб. Отбелязаните клинично значими ефекти са намаление брой на червените кръвни клетки и неутропения.

Проведени са неклинични токсикологични проучвания с ралтегравир, включително конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, токсичност върху развитието и ювенилна токсичност при мишки, плъхове, кучета и зайци. Ефектът при нива на експозиция, значително по-големи от клиничните, не показват особен риск при хората.

Мутагенност

Ламивудин няма мутагенен ефект при бактериалните тестове, но, както много нуклеозидни аналози, е показал мутагенна активност при цитогенетичните тестове *in vitro* и при теста с миши лимфом. Ламивудин не е бил генотоксичен *in vivo* в дози, водещи до плазмени концентрации около 40-50 пъти по-високи от клинично очакваните плазмени нива. Смята се, че ламивудин не би трябвало да представлява риск за генотоксичност при пациенти, които се лекуват с него, тъй като мутагенната активност на ламивудин *in vitro* не може да бъде потвърдена при *in vivo* тестове.

Проведено е проучване за трансплацентарна генотоксичност при маймуни, сравняващо приложението на зидовудин като монотерапия и комбинацията зидовудин и ламивудин при експозиция, еквивалентна на тази при хората. Резултатите от проучването показват, че фетусите, експонирани на комбинацията *in utero*, са с по-висока степен на инкорпориране на нуклеозидните аналози в ДНК в множество органи на плода, както и с по-голямо скъсяване на теломерите в сравнение с фетусите, експонирани на монотерапия със зидовудин. Клиничното значение на тези находки не е изяснено.

Липсват доказателства за мутагенност или генотоксичност при *in vitro* тест за микробната мутагенеза (Ames), *in vitro* тест с алкално елюиране за разпад на ДНК и *in vitro* и *in vivo* проучвания за хромозомни аберации, проведени с ралтегравир.

Карциногенност

Резултатите от дългосрочни проучвания за канцерогенност с ламивудин при плъхове и мишки не са показали канцерогенен потенциал, който да е от значение за човека.

Проучванията за карциногенност за ралтегравир при мишки не показват карциногенен потенциал. При най-високите дозови нива, 400 mg/kg/дневно при жени и 250 mg/kg/дневно при мъже, експозицията в целия организъм е подобна на тази при клинични дози от 400 mg/два пъти дневно. При плъхове се установяват тумори на носа/назофаринкса (сквамозно клетъчен карцином) при 300 и 600 mg/kg/дневно при женските и при 300 mg/kg/дневно при мъжките животни. Тези неоплазии може да са резултат от локалното отлагане и/или аспирация на лекарството върху лигавицата на носа/назофаринкса по време на пероралния прием на дозата и последващото хронично възпаление и зачервяване. Вероятно те са с ограничена значимост относно планираното клинично използване. При NOAEL, системната експозиция е подобна на тази при клиничната доза от 400 mg два пъти дневно. Резултатите от стандартните проучвания за генотоксичност за оценяване на мутагенността и кластогенността са отрицателни.

Токсичност върху развитието

Ралтегравир не е бил тератогенен по време на експерименталните проучвания за токсичност при плъхове и зайци. Наблюдава се леко повишение в честотата на случаите със свръхбройни ребра при малките на женски плъхове, в зависимост от стойностите на $AUC_{0-24 \text{ hr}}$, при експозиция с ралтегравир приблизително 4,4 пъти по-висока от тази при хора – 400 mg два пъти дневно. Не са наблюдавани ефекти върху развитието според стойностите на $AUC_{0-24 \text{ hr}}$, при експозиция 3,4 пъти по-висока от тази при хора - 400 mg два пъти дневно (вж. точка 4.6). Подобни находки не са наблюдавани при зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хипромелоза, 2910

Кроскармелоза натрий

Лактоза монохидрат

Силициев диоксид, колоиден

Магнезиев стеарат

Микрокристална целулоза

Филмово покритие на таблетката

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Триацетин

Железен оксид, жълт

Индигокармин алуминиев лак (E132)

Титанов диоксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

След първоначалното отваряне на лекарствения продукт срокът на годност в периода на използване е 30 дни, под 30°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (high density polyethylene, HDPE) със защитена от деца запушалка (HDPE) с подложка с индукционно запечатано фолио.
Вид опаковка: една бутилка, съдържаща 60 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/995/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
NL-2031 BN Haarlem
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DUTREBIS 150 mg/300 mg филмирани таблетки
ламивудин/ралтегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ламивудин и 300 mg ралтегравир (като калиева сол)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/995/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

DUTREBIS

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DUTREBIS 150 mg/300 mg филмирани таблетки
ламивудин/ралтегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ламивудин и 300 mg ралтегравир (като калиева сол)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD + logo

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/995/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

DUTREBIS 150 mg/300 mg филмирани таблетки ламивудин/ралтегравир (lamivudine/raltegravir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Ако сте родител на дете, което приема DUTREBIS, моля, прочетете тази информация внимателно с детето си.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява DUTREBIS и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете DUTREBIS
3. Как да приемате DUTREBIS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате DUTREBIS
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява DUTREBIS и за какво се използва

Какво представлява DUTREBIS

DUTREBIS е антиретровирусно лекарство, използвано за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). Съдържа активните вещества ламивудин и ралтегравир:

- Ламивудин принадлежи към група лекарства, наречени аналози на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)
- Ралтегравир принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на трансфера на ДНК вериги от ХИВ интегразата

За какво се използва DUTREBIS?

DUTREBIS се използва за лечение на ХИВ инфекция (човешкия имунодефицитен вирус). ХИВ е вирусът, който причинява синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН).

DUTREBIS се използва в комбинация с други лекарства за лечение на възрастни, юноши и деца на възраст 6 години и по-големи, и с телесно тегло поне 30 kg, които са инфектирани с ХИВ. Вашият лекар Ви е предписал DUTREBIS, за да Ви помогне да контролирате ХИВ инфекцията.

Как действа DUTREBIS

Когато се използва с други лекарства, DUTREBIS може:

- да намали количеството на ХИВ в кръвта Ви (наречено „вирусно натоварване“)
- да увеличи броя на CD4 клетките Ви (вид бели кръвни клетки, които играят важна роля в поддържането на здрава имунна система, която помага за борба с инфекцията)

Намаляването на количеството на ХИВ в кръвта може да подобри функционирането на имунната Ви система. Това означава, че организъмът Ви може да се бори по-добре с инфекцията. DUTREBIS също помага да спре производството на ензим, наречен „ХИВ интеграз“. Този ензим е необходим за размножаването на вируса.

DUTREBIS не е лекарство срещу ХИВ инфекцията.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете DUTREBIS

Не приемайте DUTREBIS:

- ако сте алергични към ламивудин, ралтегравир или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6.

Ако не сте сигурни в нещо, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете DUTREBIS.

Предупреждения и предпазни мерки

Помнете, че DUTREBIS не може да излекува ХИВ инфекцията Ви. Това означава, че може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ, ако не приемате DUTREBIS както Ви е инструктирал Вашият лекар.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете DUTREBIS, ако:

- някога сте имали депресия или психично заболяване. При някои пациенти, приемащи ралтегравир (едно от лекарствата в DUTREBIS), са съобщени депресии, включително мисли и опити за самоубийство, особено при пациенти, които някога са имали депресия или психично заболяване.
- имате проблеми с бъбреците - Вашият лекар може да реши да промени дозата Ви чрез прилагането на лекарствата в DUTREBIS поотделно.
- сте имали проблеми с черния дроб, включително хепатит В или С. Вашият лекар може да оцени тежестта на чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате това лекарство. Не спирайте приема на DUTREBIS без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако някое от посочените по-горе се отнася за Вас (или ако не сте сигурни в нещо), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете DUTREBIS.

Предаване на ХИВ инфекция на други хора

ХИВ инфекцията се предава по кръвен път или при полов контакт с човек, заразен с ХИВ.

Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предадете ХИВ, въпреки че рискът се понижава от ефективната терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете заразяването на други хора.

Наблюдавайте за поява на нежелани реакции

DUTREBIS може да причини някои нежелани реакции, за които трябва да говорите с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Вижте точка 4 за повече информация за нежеланите реакции.

Кожни проблеми

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако развиете обрив. При някои пациенти, приемащи ралтегравир (едно от лекарствата в DUTREBIS), са съобщени тежки и животозастрашаващи кожни реакции и алергични реакции.

Мускулни проблеми

Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите необяснима болка, напрежение или слабост в мускулите, докато приемате това лекарство.

Инфекции

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някакви симптоми на инфекция, като:

- повишена температура и/или неразположение.

При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция и които са имали опортюнистична инфекция в миналото, могат да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на ХИВ лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат

на подобрене на имунния отговор на организма, позволяващ му да се бори с инфекции, които може да са съществували, без видими симптоми.

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания могат да възникнат много месеци след началото на лечението. Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра незабавно, ако забележите някои от симптомите на инфекция или други симптоми, като:

- мускулна слабост, слабост, започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност.

Лактатна ацидоза

Възможно е някои хора, приемащи DUTREBIS или други подобни лекарства, да получат нежелана реакция, наречена „лактатна ацидоза“ и подуване на черния дроб. Лактатната ацидоза се причинява от натрупване на млечна киселина в организма. Това е рядка нежелана реакция (възможно е да засегне до 1 на 1 000 души) и ако настъпи, обикновено това се случва след няколко месеца лечение. Тя може да бъде животозастрашаваща и да предизвика отпадане на функцията на вътрешните органи.

- Съществува по-голяма вероятност лактатната ацидоза да настъпи при хора, които имат проблеми с черния дроб или при хора с наднормено тегло, особено при жените. По време на лечението Вашият лекар ще Ви изследва за признаци на лактатна ацидоза. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате някой от следните признаци на лактатна ацидоза или някакви други симптоми, които Ви притесняват:
- дълбоко, бързо, затруднено дишане, сънливост, изтръпване или слабост на ръцете или краката, прилошаване (гадене или повръщане), болки в стомаха.

Проблеми с костите

Някои пациенти, които приемат комбинирано лечение на ХИВ, могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Това е по-вероятно да се случи при дългосрочно лечение на ХИВ, при по-тежко увреждане на имунната система, наднормено тегло или при употреба на алкохол или други лекарства, наречени кортикостероиди.

Информирайте Вашия лекар, ако забележите някои от признаците на остеонекрозата:

- скованост на ставите, болка в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията.

Промени във формата на тялото

Говорете с Вашия лекар, ако забележите промени във формата на тялото си. Хората, които приемат антиретровирусни лекарства могат да открият, че формата на тялото им се променя. Това е така поради промени в разпределението на мастната тъкан:

- възможно е да настъпи загуба на мазнини от краката, ръцете и лицето; допълнително натрупване на мастна тъкан около корема, гърдите или вътрешните органи; мастни бучки (понякога наричани бизонска гърбица) могат да се появят по задната част на врата. Все още не е известна причината за тези промени или дали имат някакви дългосрочни ефекти.

Възможно е при някои хора, приемащи DUTREBIS или други антиретровирусни лекарства, да се наблюдават други ефекти в кръвните им изследвания:

- повишени нива на млечната киселина в кръвта, което в редки случаи може да доведе до лактатна ацидоза; повишени нива на захар и мазнини (триглицериди и холестерол) в кръвта; резистентност към инсулин (така че, ако сте диабетик, може да се наложи промяна на дозата на инсулина, за да контролирате кръвната захар).

Деца и юноши

DUTREBIS не е предназначен за употреба при деца на възраст под 6 години.

Други лекарства и DUTREBIS

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е така, защото DUTREBIS може да взаимодейства с други лекарства.

DUTREBIS не трябва да се използва със следните лекарства. Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете:

- лекарства, съдържащи ламивудин - използвани за лечение на инфекции с ХИВ или хепатит В
- лекарства, съдържащи ралтегравир или емтрицитабин - използвани за лечение на инфекция с ХИВ
- високи дози ко-тримоксазол - използван за лечение на инфекции.
- триметоприм – използван за лечение на инфекции.
- интерферони, приемани със или без рибавирин - използвани за лечение на хепатит
- кладрибин - използван за лечение на косматоклетъчна левкемия.
- антиациди, съдържащи алуминий и/или магнезий - използвани за киселини. Говорете с Вашия лекар за други лекарства, които можете да приемате.
- рифампицин - използван за лечение на някои инфекции като туберкулоза. Рифампицин може да намали нивата на ралтегравир (едно от лекарствата в DUTREBIS). Вашият лекар може да реши да промени дозата Ви, прилагайки лекарствата в DUTREBIS поотделно, ако приемате рифампицин.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- DUTREBIS не се препоръчва при бременност.
- Жени с ХИВ инфекция не трябва да кърмят бебетата си, тъй като те могат да бъдат заразени с ХИВ чрез кърмата. Говорете с Вашия лекар за най-добрия начин, по който да храните бебето си.

Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на което и да е лекарство, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не работете с машини, не шофирайте или не карайте велосипед, ако се чувствате замаяни след приема на това лекарство.

DUTREBIS филмирани таблетки съдържат лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, говорете с него преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате DUTREBIS

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. DUTREBIS трябва да се използва в комбинация с други лекарства за ХИВ.

Колко да приемате

Възрастни, деца и юноши

Препоръчителната доза е 1 таблетка два пъти дневно.

Прием на лекарството

- Поглъщайте таблетката цяла (не разтрошавайте и не дъвчете).
- Това лекарство може да се приема със или без храна или напитки.

Ако сте приели повече от необходимата доза DUTREBIS

Не приемайте повече таблетки от предписаното Ви от Вашия лекар. Ако приемете твърде много таблетки, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете DUTREBIS

Ако пропуснете да приемете някоя доза, приемете я веднага след като си спомните. Ако си спомните в рамките на 6 часа, трябва да приемете таблетката незабавно. Ако си спомните след 6 часа, прескочете пропуснатата доза и се върнете към редовната схема на прием.

Ако сте спрели приема на DUTREBIS

Важно е да приемате DUTREBIS точно както Ви е казал Вашия лекар. Не спирайте да приемате лекарството, защото:

- Много е важно да вземате всички лекарства за лечение на ХИВ, както са предписани и в определеното време на деня. Това може да помогне на лекарствата да действат по-добре. Освен това намалява вероятността лекарствата да не могат повече да се борят с ХИВ (наричано още „лекарствена резистентност“).
- Когато запасите Ви от DUTREBIS намалее, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е нужно, тъй като е много важно да не оставате без лекарства, дори и за кратко. През краткия период, в който не приемате лекарства, количеството на вируси в кръвта Ви може да се увеличи. Това означава, че ХИВ вирусът ще развие резистентност към DUTREBIS и лечението ще стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

DUTREBIS съдържа две лекарства: ламивудин и ралтегравир. Нежеланите реакции за двете отделни лекарства, съдържащи се в DUTREBIS, са представени по-долу.

Сериозни нежелани реакции

Незабавно отидете на лекар, ако забележите което и да е от изброените:

Те са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- херпесни инфекции, включително и херпес зостер
- анемия, включително и такава в резултат на недостиг на желязо
- признаци и симптоми на инфекция или възпаление
- психични нарушения
- намерение или опит за самоубийство
- възпаление на стомаха
- възпаление на черния дроб (хепатит); когато хепатитът се проявява чрез симптоми, те може да включват болка в корема; гадене и повръщане; липса на апетит; жълтеница, при която кожата или склерата на окото пожълтява
- чернодробна недостатъчност (черният дроб спира да работи, което може да причини тежко кървене, подуване и дихателни проблеми)
- алергичен обрив (включително червени петна или пъпки, понякога с мехури и подуване на кожата)
- определен тип проблеми с бъбреците, включително състояния, при които бъбреците губят способността да пречистват отпадъци и излишната вода от кръвта. Тъй като отпадъците и течностите се натрупват, другите системи на тялото са засегнати, което може да доведе до усложнения
- прием на лекарство в количество, надвишаващо препоръчителното

Те са редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- лактатна ацидоза - признаците включват дълбоко, бързо, затруднено дишане, сънливост, изтръпване или слабост на ръцете или краката, прилошаване (гадене или повръщане), болки в стомаха.

Ако забележите някоя от изброените нежелани реакции, незабавно отидете на лекар.

Други нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие; чувство на замаяване
- прилошаване или позиви за повръщане (гадене или повръщане), диария, болки в стомаха
- чувство на умора, липса на енергия, проблеми със съня (безсъние)
- треска, общо неразположение
- мускулна болка и дискомфорт, болки в ставите
- кашлица, възпален или течаш нос
- обрив, косопад (алопеция)
- понижен апетит
- странни сънища; кошмар; необичайно поведение; усещане за дълбока тъга и непълноценност
- усещане за световъртеж
- подуване на корема; прекомерно образуване на газове в стомаха или червата; нарушено храносмилане; оригване
- обрив (по-често, когато се използва в комбинация с дарунавир)
- повишени стойности на чернодробните показатели в кръвта; отклонение в броя на белите кръвни клетки, повишени нива на мастите в кръвта (като холестерол и триглицериди); повишени нива на ензимите от слюнчените жлези или панкреаса

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- инфекция на космените фоликули; грип; кожна инфекция причинена от вирус, инфекции на горните дихателни пътища (като възпаление на носната кухина или синусите, намиращи се около носа; настинка), абсцес на лимфен възел (жлеза в областта на шията, подмишниците или слабините)
- брадавица
- понижен брой бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите; болка или подуване на жлезите (лимфни възли) в областта на шията, подмишниците и слабините
- алергична реакция
- повишен апетит; диабет; високи нива на кръвната захар; прекомерна жажда; голяма загуба на тегло; нарушение на телесните мазнини
- усещане за тревожност; усещане за объркване, потиснато настроение, променливи настроения, пристъп на паника
- загуба на паметта; болка в ръката поради притискане на нерв; нарушение на вниманието; замаяване при бърза смяна на положението на тялото; променен вкус; повишена сънливост; липса на енергия; забравяне; мигренозно главоболие; намалено усещане при допир, изтръпване или слабост на ръцете и/или краката; мравучкане; сънливост; главоболие, свързано с кръвното налягане; тремор; лошо качество на съня
- нарушение на зрението
- различни шумове в ушите – жужене, съскане, свирене, звън или други постоянни шумове в ушите
- палпитации, забавена сърдечна дейност, бърза или с нарушен ритъм сърдечна дейност
- горещи вълни; високо кръвно налягане
- груб, дрезгав или променен глас; кървене от носа; запушване на носа

- болка в горната част на корема; ректален дискомфорт; запек; сухота в устата; киселини в стомаха; болка при преглъщане; възпаление на панкреаса (панкреатит); язва или възпаление на стомаха или горната част на червата; кървене от ануса; стомашен дискомфорт; възпаление на венците; подут, болезнен зачервен език
- натрупване на мазнини в черния дроб
- акне; необичаен косопад или изтъняване на косата; зачервяване на кожата; необичайно разпределение на мастната тъкан по тялото, това може да включва загуба на мастна тъкан от краката, ръцете и лицето, както и натрупване на мастна тъкан в областта на корема; прекомерно изпотяване; нощно изпотяване; задебеляване на и сърбеж по кожата поради многократно разчесване; кожна лезия; суха кожа
- болка в гърба; болка в костите/мускулите; болезненост или слабост на мускулите; болка в шията; болка в ръцете или краката; възпаление на сухожилията; понижаване на количеството на минерали в костите
- камъни в бъбреците; уриниране през нощта; киста на бъбрека
- еректилна дисфункция; уголемяване на гърдите при мъжете; менопаузални симптоми
- дискомфорт в гърдите; втрисане; оток на лицето; усещане за палчка; образуване в областта на врата; оток на дланите, глезените или ходилата; болка
- кръвни изследвания, показващи понижен брой тромбоцити в кръвта (вид клетки, които подпомагат кръвосъсирването); кръвни изследвания, показващи намалена бъбречна функция; повишени мускулни ензими в кръвта, захар в урината; червени кръвни клетки в урината; повишаване на телото; увеличаване размера на талията; понижаване на белтъка в кръвта (албумин); увеличаване на времето за съсирване на кръвта; кръвни изследвания, показващи понижен брой червени кръвни клетки (анемия)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- тежка алергична реакция, водеща до подуване на лицето, езика или гърлото, което може да предизвика затруднение в преглъщането или дишането
- разкъсване на мускулна тъкан
- чернодробни проблеми, като пожълтяване на кожата или склерата на очите, подут или мазен черен дроб
- изследване на кръвта, показващо повишаване на нивата на ензим, наречен амилаза

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- изследване на кръвта, показващо невъзможност на костния мозък да произвежда нови червени кръвни клетки (чиста аплазия на червените кръвни клетки)

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

- свръхактивност

Мускулна болка, чувствителност или слабост са съобщавани по време на лечението с ралтегравир.

Пациентите с ХИВ са в по-висок риск за развитие на рак от пациентите без това заболяване. В клиничните проучвания броят на пациентите с ХИВ, лекувани с ралтегравир, които са развили злокачествено заболяване, е сходен с този на пациенти, приемащи други лекарства за лечение на ХИВ.

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от нежеланите реакции по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани

реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате DUTREBIS

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа DUTREBIS

- Активните вещества са ламивудин и ралтегравир. Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ламивудин и 300 mg ралтегравир (като калиева сол).
- Другите съставки са: хипромелоза (2910), кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, колоиден силициев диоксид, магнезиев стеарат и микрочестична целулоза. Освен това, филмовото покритие съдържа следните помощни вещества: хипромелоза, лактоза монохидрат, триацетин, жълт железен оксид, индигокармин алуминиев лак (E132) и титанов диоксид.

Как изглежда DUTREBIS и какво съдържа опаковката

Филмираната таблетка е с овална форма, зелена, с надпис „144“ от едната страна. Предлага се като един вид опаковка: 1 бутилка с 60 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

Производител

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

BE/LU

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel.: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

LT

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

BG

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

HU

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

CZ

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

MT

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

DK

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

EE

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

EL

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

ES

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

FR

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

HR

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: 385 (1)66 11 333
croatia_info@merck.com

IE

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

IS

Vistor hf.
Sími: +3543357000

IT

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

CY

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

NL

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 99 99 000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

NO

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

AT

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

PL

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

PT

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
clic@merck.com

RO

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

SI

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

SK

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421258282010
dpoc_czechslovak@merck.com

FI

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

SE

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

UK

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0)20 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

LV
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +37167364224
msd_lv@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба