

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DUTREBIS 150 mg/300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 150 mg a raltegravirum 300 mg (ve formě draselné soli).

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 39,70 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Zelená, oválná tableta, na jedné straně označená „144“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek DUTREBIS je v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV-1) u dospělých, dospívajících a dětí od věku 6 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg bez současné nebo minulé evidence virové rezistence k antivirovým látkám z tříd InSTI (inhibitor přenosu řetězce integrázou) a NRTI (nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy) (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou infekce HIV.

Dávkování

Přípravek DUTREBIS se musí používat v kombinaci s další aktivní antiretrovirovou léčbou (viz body 4.4 a 5.1).

Dospělí, dospívající a děti (6 až 11 let věku vážící nejméně 30 kg)

Doporučená dávka je jedna tableta (150 mg lamivudinu/300 mg raltegraviru) dvakrát denně.

Raltegravir je pro děti vážící nejméně 11 kg rovněž k dispozici ve formě žvýkací tablety a pro kojence a batolata od věku 4 týdnů vážící nejméně 3 kg a méně než 20 kg ve formě granulí pro perorální suspenzi. Další informace o dávkování žvýkacích tablet a granulí pro perorální suspenzi naleznete v příslušných souhrnech údajů o přípravku.

Lamivudin je pro děti starší 3 měsíců vážících méně než 14 kg nebo pro pacienty neschopné polykat tablety rovněž k dispozici ve formě perorálního roztoku.

Maximální dávka je jedna tableta dvakrát denně.

Poradenství v oblasti vynechaných dávek

Pokud je přípravek DUTREBIS zapomenut během 6 hodin od chvíle, kdy je obvykle užíván, pacient musí být instruován, aby si předepsanou dávku vzal co nejdříve. Pokud si toho všimne později než během 6 hodin od chvíle, kdy je obvykle užíván, zapomenutou dávku si pacient nesmí vzít a musí pokračovat obvyklým dávkovacím plánem.

Starší osoby

Ohledně používání lamivudinu a raltegraviru u starších osob jsou k dispozici jen omezené údaje (viz bod 5.2). Proto se přípravek DUTREBIS musí u této populace používat s opatrností. Jelikož je lamivudin podstatnou měrou eliminován ledvinami a u starších osob je vyšší pravděpodobnost snížených renálních funkcí, je nutno renální funkce monitorovat. Snížení renálních funkcí může vést k nutnosti změny z přípravku DUTREBIS na režim podávání jednotlivých složek (lamivudinu a raltegraviru). Pokyny ohledně dávkování naleznete v souhrnech údajů o přípravcích obsahujících jednotlivé složky přípravku DUTREBIS.

Renální poškození

Přípravek DUTREBIS se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu $<50 \text{ ml/min}$. U pacientů s vyšší pravděpodobností snížení renálních funkcí je nutné renální funkce monitorovat. Pokud clearance kreatininu poklesne na $<50 \text{ ml/min}$, je nutno zaměnit přípravek DUTREBIS za režim podávání jednotlivých složek (lamivudin a raltegravir). Pokyny ohledně dávkování naleznete v souhrnech údajů o přípravcích obsahujících jednotlivé složky přípravku DUTREBIS. Jelikož míra, do které může být přípravek DUTREBIS dialyzovatelný, není známa, je nutno se podávání před dialýzou vyhnout (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater není úprava dávkování přípravku DUTREBIS nutná. U pacientů s těžkými základními poruchami jater nebyla bezpečnost a účinnost lamivudinu a raltegraviru stanovena. Proto se přípravek DUTREBIS musí u pacientů s těžkou poruchou jater používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Přípravek DUTREBIS se nesmí používat u dětí mladších 6 let. Dávkování u dětí mladších 6 let, vážících méně než 30 kg vyžaduje úpravu dávkování jednotlivých komponent přípravku DUTREBIS na základě tělesné hmotnosti. Pokyny ohledně dávkování naleznete v souhrnech údajů o přípravcích obsahujících jednotlivé složky přípravku DUTREBIS. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety přípravku DUTREBIS lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Tablety je nutno polykat celé, aniž by se drtily nebo žvýkaly.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek DUTREBIS se nedoporučuje k použití v monoterapii.

Deprese

U raltegraviru byly hlášeny deprese, včetně sebevražedných představ a chování, zejména u pacientů s depresemi nebo psychiatrickým onemocněním v anamnéze. Při podávání přípravku DUTREBIS pacientům s depresemi nebo psychiatrickým onemocněním v anamnéze je nutná opatrnost.

Renální poškození

Přípravek DUTREBIS se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu <50 ml/min. U pacientů s vyšší pravděpodobností snížení renálních funkcí je nutné renální funkce monitorovat. Pokud clearance kreatininu poklesne na <50 ml/min, je nutno zaměnit přípravek DUTREBIS za režim podávání jednotlivých složek (lamivudin a raltegravir) (viz bod 4.2). Pokyny ohledně dávkování naleznete v souhrnech údajů o přípravcích obsahujících jednotlivé složky přípravku DUTREBIS.

Oportunní infekce

U pacientů léčených lamivudinem nebo jakoukoli jinou antiretrovirovou léčbou se mohou nadále vyvíjet oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV, a proto je nadále musí pečlivě klinicky sledovat lékaři se zkušenostmi s léčbou pacientů s chorobami souvisejícími s HIV.

Přenos HIV

Pacienty je nutno poučit, že probíhající antiretrovirová léčba HIV nevyléčí, a že nebylo prokázáno, že by zabráňovala riziku přenosu HIV na jiné prostřednictvím styku s krví. I když bylo prokázáno, že účinná suprese viru pomocí antiretrovirové léčby podstatně snižuje riziko přenosu pohlavním stykem, zbytkové riziko vyloučit nelze. V souladu s národními pokyny je nutno přijmout opatření k zabránění přenosu.

Virologické selhání a vznik rezistence

Celkově platí, že ve farmakokinetice raltegraviru byla pozorována výrazná inter- a intraindividuální variabilita (viz body 4.5 a 5.2).

Raltegravir má relativně nízkou genetickou bariéru vůči rezistenci. Proto se přípravek DUTREBIS, kdykoli je to možné, musí podávat s další aktivní antiretrovirovou léčbou, aby se minimalizoval potenciál k virologickému selhání a vzniku rezistence (viz bod 5.1).

Pankreatitida

Při podávání lamivudinu se vzácně objevily případy pankreatitidy. Není však jasné, zda tyto případy nastaly v důsledku antiretrovirové léčby nebo závažné choroby HIV. Pokud se objeví klinické známky, příznaky nebo laboratorní abnormality ukazující na pankreatidu, musí se léčba přípravkem DUTREBIS ihned zastavit.

Laktátová acidóza

Při užívání nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI), jako je lamivudin, byla hlášena laktátová acidóza, obvykle spojená s hepatomegalií a jaterní steatózou. Časně příznaky (symptomatická hyperlaktacidemie) zahrnují benigní poruchy trávení (nauzea, zvracení a břišní bolest), nespecifická malátnost, ztrátu chuti k jídlu, snížení hmotnosti, respirační příznaky (zrychlené a/nebo hluboké dýchání) nebo neurologické symptomy (včetně motorické slabosti).

Laktátová acidóza má vysokou mortalitu a může být spojena s pankreatitidou, selháním jater nebo selháním ledvin.

Laktátová acidóza se obecně objevovala po pár nebo několika měsících léčby.

Léčba pomocí NRTI se při symptomatické hyperlaktacidemii a metabolické/laktátové acidóze, progresivní hepatomegalii nebo rychle se zvyšujících hladinách aminotransferáz musí vysadit.

Opatrnosti je třeba, pokud se NRTI podávají jakémukoli pacientovi (zejména obézním ženám) s hepatomegalií, hepatitidou nebo jinými známými rizikovými faktory onemocnění jater a jaterní steatózy (včetně určitých léčivých přípravků a alkoholu). Pacienti s koinfekcí hepatitidou C, kteří jsou léčeni interferonem alfa a ribavirinem, mohou být vystaveni zvláštnímu riziku.

Pacienty se zvýšeným rizikem je nutno pečlivě sledovat.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater není úprava dávkování přípravku DUTREBIS nutná. U pacientů s těžkými základními poruchami jater nebyla bezpečnost a účinnost lamivudinu a raltegraviru stanovena. Proto se přípravek DUTREBIS musí u pacientů s těžkou poruchou jater používat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti se stávající dysfunkcí jater, včetně chronické hepatitidy, mají během kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou četnost abnormalit jaterních funkcí a musí být sledováni podle standardních postupů. Pokud tito pacienti jeví známky zhoršení jaterní choroby, je nutno zvážit přerušení nebo ukončení léčby.

Pacienti s koinfekcí HIV a virem hepatitidy B nebo C

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení antiretrovirovou terapií jsou více ohroženi těžkými a potenciálně smrtelnými jaterními nežádoucími účinky. Lékaři musí postupovat podle platných pokynů týkajících se léčby HIV, pokud jde o optimální léčbu infekce HIV u pacientů koinfikovaných HBV. Při současném podávání antivirové léčby proti hepatitidě B nebo C prosím nahlédněte do příslušných informací o těchto léčivých přípravcích. Pokud se přípravek DUTREBIS u pacientů koinfikovaných virem hepatitidy B vysadí, doporučuje se pravidelné sledování testů jaterních funkcí a markerů replikace HBV, protože vysazení lamivudinu může vést k akutní exacerbaci hepatitidy.

Osteonekróza

I když se má za to, že etiologie je multifaktoriální (včetně podávání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, těžké imunosuprese, vyššího indexu tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny zejména u pacientů s pokročilou nemocí HIV a/nebo dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové léčbě. Pacienty je nutno poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pohybové potíže.

Lipodystrofie

Kombinovaná antiretrovirová léčba je u pacientů infikovaných HIV spojena s redistribucí tělesného tuku (lipodystrofií). Dlouhodobé důsledky těchto příhod zatím nejsou známy. Poznatky o mechanismu jsou neúplné. Byla vytvořena hypotéza o spojitosti mezi viscerální lipomatózou a inhibitory proteázy a lipoatrofií a NRTI. Vyšší riziko lipodystrofie je spojováno s individuálními faktory, jako je vyšší věk, a s faktory souvisejícími s léčivem, jako je delší trvání antiretrovirové terapie a souvisejících metabolických poruch. Klinická vyšetření musí zahrnovat vyhodnocení tělesných známek redistribuce tuku. Je třeba zvážit měření sérových lipidů a krevní glukózy nalačno. Poruchy lipidů musí být řešeny podle klinické potřeby (viz bod 4.8).

Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunitní nedostatečností v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby se může objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a může vyvolat závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků. Typicky byly takové reakce pozorovány během prvních několika týdnů nebo měsíců po zahájení kombinované antiretrovirové léčby. Relevantními příklady jsou cytomegalovirová retinitida, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie vyvolaná *Pneumocystis carinii*. Všechny zánětlivé příznaky musí být vyhodnoceny a v případě potřeby musí být zavedena léčba. Při imunitní reaktivaci byl rovněž hlášen výskyt autoimunitních poruch (jako je Gravesova choroba); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto příhody se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Mitochondriální dysfunkce

Bylo prokázáno, že nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy *in vitro* a *in vivo* způsobují mitochondriální poškození různého stupně. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních kojenců vystavených *in utero* a/nebo postnatálně působení nukleosidovým inhibitorům reverzní transkriptázy. Hlavními hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie), poruchy metabolismu (hyperlaktacidemie, hyperlipasemie). Tyto příhody jsou často přechodného rázu. Byly hlášeny některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeč, abnormální chování). Zda jsou neurologické poruchy přechodného rázu nebo trvalé není v současnosti známo. Všechny děti *in utero* exponované nukleosidovým a nukleotidovým

inhibitorům reverzní transkriptázy, i děti HIV negativní, musí být klinicky a laboratorně sledovány a při výskytu relevantních známek a příznaků musí být úplně vyšetřeny s ohledem na možnou mitochondriální dysfunkci.

Myopatie a rabdomyolýza

U raltegraviru byla hlášena myopatie a rabdomyolýza. Přípravek DUTREBIS se musí u pacientů s myopatií nebo rabdomyolýzou v anamnéze nebo u pacientů, kteří mají jakékoli predisponující faktory, včetně podávání jiných léčivých přípravků spojených s těmito stavy, používat opatrně (viz bod 4.8).

Současné podávání jiných léčivých přípravků

Přípravek DUTREBIS se nesmí užívat současně s dalšími léčivými přípravky obsahujícími lamivudinu, raltegravir nebo léčivými přípravky obsahujícími emtricitabin.

Kombinace lamivudinu s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současné podávání raltegraviru s hliníkovými a hořčíkovými antacidami vedlo ke sníženým plazmatickým hladinám raltegraviru. Současné podávání přípravku DUTREBIS s hliníkovými a/nebo hořčíkovými antacidami se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Přípravek DUTREBIS by se kvůli sníženým plazmatickým koncentracím raltegraviru neměl podávat spolu s rifampicinem (viz bod 4.5); vliv na účinnost raltegraviru není znám. Pokud se podávání rifampicinu nelze vyhnout, lze zaměnit přípravek DUTREBIS za režim podávání jednotlivých složek (lamivudin a raltegravir). Pokyny ohledně dávkování naleznete v souhrnných údajích o přípravcích obsahujících jednotlivé složky přípravku DUTREBIS.

Navíc je také nutno postupovat opatrně, pokud se přípravek DUTREBIS podává současně s dalšími silnými induktory uridindifosfát glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1.

Těžké kožní a hypersenzitivní reakce

U pacientů užívajících raltegravir byly hlášeny těžké, potenciálně život ohrožující a smrtelné kožní reakce, ve většině případů byl raltegravir užíván současně s dalšími léčivými přípravky spojenými s těmito reakcemi. Ty zahrnují případy Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Byly hlášeny rovněž hypersenzitivní reakce, které byly charakterizovány vyrážkou, konstitučními nálezy a někdy orgánovou dysfunkcí, včetně selhání jater. Přípravek DUTREBIS a další podezřelé látky ihned vysadte, pokud se vyvinou známky nebo příznaky těžkých kožních nebo hypersenzitivních reakcí (včetně závažné vyrážky nebo vyrážky doprovázené horečkou, celkovou malátností, únavou, bolestmi svalů nebo kloubů, puchýři, orálními lézemi, konjunktivitidou, edémem tváře, hepatitidou, eozinofií, angioedémem, výčet tím není omezen). Je nutno sledovat klinický stav, včetně jaterních aminotransferáz, a zahájit příslušnou léčbu. Prodloužení při vysazování léčby přípravkem DUTREBIS nebo jinými podezřelými látkami po nástupu závažné vyrážky může vést k život ohrožující reakci.

Vyrážka

Vyrážka se objevovala častěji u pacientů již léčených režimy zahrnujícími raltegravir + darunavir v porovnání s pacienty léčenými raltegravirem bez darunaviru nebo darunavirem bez raltegraviru (viz bod 4.8).

Laktóza

Přípravek DUTREBIS potahované tablety obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, s vrozeným deficitem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jelikož přípravek DUTREBIS obsahuje lamivudinu a raltegravir, mohou se u něj objevit všechny interakce, které byly zjištěny u těchto látek individuálně. Studie interakcí byly s těmito látkami

provedeny pouze u dospělých.

Metabolizace lamivudinu nezahrnuje CYP3A, což má za následek, že interakce s léčivými přípravky metabolizovanými tímto systémem (např. inhibitory proteáz), nejsou pravděpodobné.

In vitro studie naznačují, že raltegravir není substrátem enzymů cytochromu P450 (CYP), že neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A, že neindukuje CYP3A4 a neinhibuje transport zprostředkovaný P-glykoproteinem. Na základě těchto údajů se nepředpokládá, že by raltegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty těchto enzymů nebo P-glykoproteinu.

Lamivudin se eliminuje zejména aktivní renální sekrecí prostřednictvím transportního systému organických kationtů. Je nutno mít na paměti možnost interakcí s dalšími současně podávanými léčivými přípravky, zejména pokud je hlavní cestou eliminace aktivní renální sekrece prostřednictvím transportního systému organických kationtů, např. trimethoprimem. Další léčivé přípravky (např. ranitidin, cimetidin) se tímto mechanismem eliminují jen částečně, přičemž bylo prokázáno, že s lamivudinem neinteragují. NRTI (např. didanosin, zidovudin) se tímto mechanismem neeliminují a interakce s lamivudinem tak nejsou pravděpodobné.

Na základě *in vitro* a *in vivo* studií se raltegravir eliminuje hlavně metabolismem prostřednictvím glukuronidační cesty zprostředkované UGT1A1.

I když *in vitro* studie ukázaly, že raltegravir není inhibitorem UDP-glukuronosyltransferáz (UGTs) 1A1 a 2B7, jedna klinická studie naznačila, že *in vivo* může k jisté inhibici UGT1A1 dojít, a to na základě účinků pozorovaných při glukuronidaci bilirubinu. Nicméně se zdá, že rozsah tohoto účinku pravděpodobně ke klinicky významným lékovým interakcím navede.

Ve farmakokinetice raltegraviru byla pozorována výrazná inter- a intraindividuální variabilita. Následující informace o lékových interakcích jsou založeny na hodnotách geometrického průměru; vliv na jednotlivého pacienta nelze přesně předpovědět.

Ve studii lékových interakcí přípravku DUTREBIS a etravirinu k žádné klinicky významné interakci mezi raltegravirem a etravirinem, pokud jde o raltegravir, nedošlo. Pokud se tyto látky podávají současně, úprava dávkování není nutná.

Podávání kombinace trimethoprimu/sulfamethoxazolu 160 mg/800 mg vede ke 40% vzestupu expozice lamivudinu, a to v důsledku trimethoprimové složky; sulfamethoxazolová složka neinteragovala. Nicméně pokud pacient není postižen poškozením ledvin, není úprava dávkování přípravku DUTREBIS nutná (viz bod 4.2). Lamivudin nemá na farmakokinetiku trimethoprimu ani sulfamethoxazolu vliv. Pokud je současné podávání přípravku DUTREBIS nutné, musí se pacienti klinicky sledovat. Současnému podávání přípravku DUTREBIS s vysokými dávkami kotrimoxazolu k léčbě pneumonie vyvolané *Pneumocystis carinii* a toxoplasmózy je nutno se vyhnout.

Mírný vzestup C_{max} (28 %) byl pozorován u zidovudinu, pokud se podával s lamivudinem, nicméně celková expozice (AUC) se významně nemění. Zidovudin nemá na farmakokinetiku lamivudinu vliv (viz bod 5.2).

In vitro lamivudin inhibuje intracelulární fosforylaci kladribinu, což vede k potenciálnímu riziku ztráty účinku kladribinu v případě kombinace v klinické praxi. Některé klinické nálezy možnou interakci mezi lamivudinem a kladribinem podporují rovněž. Proto se současné podávání přípravku DUTREBIS s kladribinem nedoporučuje (viz bod 4.4).

V interakčních studiích neměl raltegravir klinicky významný vliv na farmakokinetiku etravirinu, maraviroku, tenofoviru, hormonálních kontraceptiv, methadonu, midazolamu ani bocepreviru.

V některých studiích vedlo současné podávání raltegraviru s darunavirem k mírnému poklesu plazmatických koncentrací darunaviru; mechanismus tohoto účinku není znám. Vliv raltegraviru na plazmatické koncentrace darunaviru se nicméně nezdá být klinicky významný.

Přípravek DUTREBIS se nesmí podávat současně s rifampicinem. Rifampicin snižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vliv na účinnost raltegraviru není znám. Pokud se však podávání s rifampicinem nelze vyhnout, lze přejít z přípravku DUTREBIS na režim podávání jednotlivých složek (lamivudinu a raltegraviru). Pokyny ohledně dávkování naleznete v souhrnech údajů o přípravcích obsahujících jednotlivé složky přípravku DUTREBIS. S ohledem na to, že raltegravir se metabolizuje primárně prostřednictvím UGT1A1, je nutná opatrnost i při současném podávání přípravku DUTREBIS s dalšími silnými induktory UGT1A1. Vliv jiných silných induktorů enzymů metabolizujících léčiva, jako je fenytoin a fenobarbital, na UGT1A1 není znám. Slabší induktory (např. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoidy, třezalka tečkovaná, pioglitazon) s přípravkem DUTREBIS užívány být mohou.

Současné podávání přípravku DUTREBIS s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou silnými inhibitory UGT1A1 (např. atazanavir), může zvyšovat plazmatické hladiny raltegraviru. Méně silné inhibitory UGT1A1 (např. indinavir, sachinavir) mohou plazmatické hladiny raltegraviru zvyšovat rovněž, nicméně v porovnání s atazanavirem menší měrou. Kromě toho může plazmatické hladiny raltegraviru zvyšovat tenofovir, nicméně mechanismus tohoto účinku není znám (viz tabulka 1). V klinických studiích velká část pacientů užívala atazanavir a/nebo tenofovir, což obě jsou látky, které vedou ke zvýšeným plazmatickým hladinám raltegraviru, v optimalizovaných základních režimech. Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů, kteří užívali atazanavir a/nebo tenofovir, byl obecně podobný bezpečnostnímu profilu pacientů, kteří tyto látky neužívali. Proto není úprava dávkování přípravku DUTREBIS potřebná.

Současné podávání přípravku DUTREBIS s antacidami obsahujícími dvoumocné ionty kovů může snižovat absorpci raltegraviru chelací, což by mohlo vést k poklesu plazmatických hladin raltegraviru. Užívání hliníkových a hořčíkových antacid během 6 hodin po podání raltegraviru významně snižovalo plazmatické hladiny raltegraviru. Proto se současné podávání přípravku DUTREBIS s antacidami obsahujícími hliník a/nebo hořčík nedoporučuje. Současné podávání raltegraviru s antacidami na bázi uhličitanu vápenatého snižovalo plazmatické hladiny raltegraviru; nicméně tato interakce se nepovažuje za klinicky významnou. Pokud se proto přípravek DUTREBIS podává současně s antacidami obsahujícími uhličitán vápenatý, není úprava dávkování potřebná.

Současné podávání přípravku DUTREBIS s dalšími látkami, které zvyšují žaludeční pH (např. omeprazol a famotidin) může zvyšovat míru absorpce raltegraviru a vést ke zvýšeným plazmatickým hladinám raltegraviru (viz tabulka 1). Bezpečnostní profily v podskupině pacientů ve studiích fáze III, kteří užívali inhibitory protonové pumpy nebo H₂ antagonisty, byly srovnatelné s bezpečnostními profily pacientů, kteří tato antacida neužívali. Proto není při užívání inhibitorů protonové pumpy nebo H₂ antagonistů úprava dávkování přípravku DUTREBIS potřebná.

Interakce mezi složkami přípravku DUTREBIS a současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1 dále.

Tabulka 1
Údaje o farmakokinetických interakcích mezi jednotlivými složkami přípravku DUTREBIS a dalšími léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem DUTREBIS
ANTI-RETROVIROVÁ LÉČIVA		
Inhibitory proteázy (PI)		
atazanavir /ritonavir /raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	AUC raltegraviru ↑ 41 % C _{12hod} raltegraviru ↑ 77 % C _{max} raltegraviru ↑ 24 % (inhibice UGT1A1)	Úprava dávkování přípravku DUTREBIS není nutná.
atazanavir /ritonavir /lamivudin	Interakce nebyla studována	
tipranavir /ritonavir /raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	AUC raltegraviru ↓ 24 % C _{12hod} raltegraviru ↓ 55 % C _{max} raltegraviru ↓ 18 % (indukce UGT1A1)	Úprava dávkování přípravku DUTREBIS není nutná.
tipranavir /ritonavir /lamivudin	Interakce nebyla studována	
Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)		
efavirenz /raltegravir (raltegravir 400 mg jedna dávka)	AUC raltegraviru ↓ 36 % C _{12hod} raltegraviru ↓ 21 % raltegraviru ↓ 36 % (indukce UGT1A1)	Úprava dávkování přípravku DUTREBIS není nutná.
efavirenz /lamivudin	Interakce nebyla studována	
etravirin /raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	AUC raltegraviru ↓ 10 % C _{12hod} raltegraviru ↓ 34 % C _{max} raltegraviru ↓ 11 % (indukce UGT1A1) AUC etravirinu ↑ 10 % C _{12hod} etravirinu ↑ 17 % C _{max} etravirinu ↑ 4 %	Úprava dávkování přípravku DUTREBIS ani etravirinu není nutná.
etravirin /přípravek DUTREBIS (přípravek DUTREBIS 150 mg lamivudinu/300 mg raltegraviru)	AUC raltegraviru ↑ 8 % C _{max} raltegraviru ↑ 20 % C _{12hod} raltegraviru ↓ 14 %	
Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)		
emtricitabin	Interakce nebyla studována	Přípravek DUTREBIS se nedoporučuje užívat v kombinaci s produkty obsahujícími emtricitabin, jelikož jsou oba, lamivudin (v přípravku DUTREBIS) a emtricitabin, analoga cytidinu (tj. riziko intracelulárních interakcí, viz bod 4.4).

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem DUTREBIS
tenofovir /raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	AUC raltegraviru ↑ 49 % C _{12hod} raltegraviru ↑ 3 % C _{max} raltegraviru ↑ 64 % (mechanismus interakce není znám) AUC tenofoviru ↓ 10 % C _{24hr} tenofoviru ↓ 13 % C _{max} tenofoviru ↓ 23 %	Úprava dávkování přípravku DUTREBIS ani tenofovir-disoproxil-fumarátu není nutná.
tenofovir /lamivudin	Interakce nebyla studována	
zidovudin /lamivudin	farmakokinetika lamivudinu ↔ C _{max} zidovudinu ↑ 28 % AUC zidovudinu ↔	Úprava dávkování přípravku DUTREBIS ani zidovudinu není nutná.
zidovudin /raltegravir	Interakce nebyla studována	
kladribin /raltegravir	Interakce nebyla studována	Současné podávání přípravku DUTREBIS s kladribinem se nedoporučuje.
kladribin /lamivudin	Možná interakce mezi lamivudinem a kladribinem v důsledku inhibice intracelulární fosforylace kladribinu lamivudinem	
<i>Inhibitory CCR5</i>		
maravirok /raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	AUC raltegraviru ↓ 37 % C _{12hod} raltegraviru ↓ 28 % C _{max} raltegraviru ↓ 33 % (mechanismus interakce není znám) AUC maraviroku ↓ 14 % C _{12hod} maraviroku ↓ 10 % C _{max} maraviroku ↓ 21 %	Úprava dávkování přípravku DUTREBIS ani maraviroku není nutná.
maravirok /lamivudin	Interakce nebyla studována	
ANTIVIROTIKA PROTI HCV		
<i>Inhibitory proteázy (PI) NS2/4A</i>		
boceprevir /raltegravir (raltegravir 400 mg jedna dávka)	AUC raltegraviru ↑ 4 % C _{12hod} raltegraviru ↓ 25 % C _{max} raltegraviru ↑ 11 % AUC bocepreviru ↓ 2 % C _{8hr} bocepreviru ↓ 26 % C _{max} bocepreviru ↓ 4 % (mechanismus interakce není znám)	Úprava dávkování přípravku DUTREBIS ani bocepreviru není nutná.
boceprevir /lamivudin	Interakce nebyla studována	
ANTIMIKROBIÁLNÍ LÁTKY		
<i>Antimykobakteriální látky</i>		
rifampicin /raltegravir (raltegravir 400 mg jedna dávka)	AUC raltegraviru ↓ 40 % C _{12hod} raltegraviru ↓ 61 % C _{max} raltegraviru ↓ 38 % (indukce UGT1A1)	Současné podávání rifampicinu s přípravkem DUTREBIS se nedoporučuje. Pokud se současnému podávání s rifampicinem nelze vyhnout,

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem DUTREBIS
rifampicin /lamivudin	Interakce nebyla studována	lze přejít z přípravku DUTREBIS na režim podávání jednotlivých složek (lamivudinu a raltegraviru). Pokyny ohledně dávkování naleznete v souhrnech údajů o přípravcích obsahujících jednotlivé složky přípravku DUTREBIS (viz bod 4.4).
trimethoprim /sulfamethoxazol /raltegravir	Interakce nebyla studována	Úprava dávkování přípravku DUTREBIS ani trimethoprimu /sulfamethoxazolu není nutná, ledaže by pacient trpěl poškozením ledvin (viz bod 4.2).
trimethoprim /sulfamethoxazol /lamivudin	AUC lamivudinu ↑40 % farmakokinetika trimethoprimu ↔ farmakokinetika sulfamethoxazolu ↔	Současnému podávání přípravku DUTREBIS s vysokými dávkami kotrimoxazolu k léčbě pneumonie vyvolané <i>Pneumocystis carinii</i> a toxoplasmózy je nutno se vyhnout.
SEDATIVA		
midazolam /raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	AUC midazolamu ↓ 8 % C _{max} midazolamu ↑ 3 %	Úprava dávkování přípravku DUTREBIS ani midazolamu není nutná.
midazolam /lamivudin	Interakce nebyla studována	Tyto výsledky ukazují, že raltegravir není ani induktorem, ani inhibitorem CYP3A4, a tedy se u něj nepředpokládá, že by měl vliv na farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem DUTREBIS
ANTACIDA NA BÁZI IONTŮ KOVŮ		
antacidum na bázi hydroxidu hliníku a hořčíku /raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	AUC raltegraviru ↓ 49 % C _{12hod} raltegraviru ↓ 63 % C _{max} raltegraviru ↓ 44 % <u>2 hodiny před raltegravirem</u> AUC raltegraviru ↓ 51 % C _{12hod} raltegraviru ↓ 56 % C _{max} raltegraviru ↓ 51 % <u>2 hodiny po raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 30 % C _{12hod} raltegraviru ↓ 57 % C _{max} raltegraviru ↓ 24 % <u>6 hodin před raltegravirem</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C _{12 hod} ↓ 50 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % <u>6 hodin po raltegraviru</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C _{12 hod} ↓ 49 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % (chelace kationtů kovů)	Antacida obsahující hliník a hořčík snižují plazmatické hladiny raltegraviru. Současné podávání přípravku DUTREBIS s antacidy obsahujícími hliník a/nebo hořčík se nedoporučuje.
antacidum na bázi hydroxidu hliníku a hořčíku /lamivudin	Interakce nebyla studována	
antacidum na bázi uhličitanu vápenatého /raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	AUC raltegraviru ↓ 55 % C _{12hod} raltegraviru ↓ 32 % C _{max} raltegraviru ↓ 52 % (chelace kationtů kovů)	
antacidum na bázi uhličitanu vápenatého /lamivudin	Interakce nebyla studována	
H2 BLOKÁTORY A INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
omeprazol /raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	AUC raltegraviru ↑ 37 % C _{12hod} raltegraviru ↑ 24 % C _{max} raltegraviru ↑ 51 % (zvýšená rozpustnost)	Úprava dávkování přípravku DUTREBIS není nutná.
omeprazol /lamivudin	Interakce nebyla studována	
famotidin /raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	AUC raltegraviru ↑ 44 % C _{12hod} raltegraviru ↑ 6 % C _{max} raltegraviru ↑ 60 % (zvýšená rozpustnost)	Úprava dávkování přípravku DUTREBIS není nutná.
famotidin /lamivudin	Interakce nebyla studována	
HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA		
ethinylestradiol norelgestromin /raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	AUC ethinylestradiolu ↓ 2 % C _{max} ethinylestradiolu ↑ 6 % AUC norelgestrominu ↑ 14 % C _{max} norelgestrominu ↑ 29 %	Úprava dávkování přípravku DUTREBIS ani hormonálních kontraceptiv (založených na estrogeneru a/nebo progesteronu)

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (mechanismus, pokud je znám)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem DUTREBIS
ethinylestradiol norelgestromin /lamivudin	Interakce nebyla studována	není nutná.
OPIÁTOVÁ ANALGETIKA		
methadon /raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denně)	AUC methadonu ↔ C _{max} methadonu ↔	Úprava dávkování přípravku DUTREBIS ani methadonu
methadon /lamivudin	Interakce nebyla studována	není nutná.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek DUTREBIS se v těhotenství nesmí užívat.

O používání raltegraviru u těhotných žen nejsou k dispozici odpovídající údaje; nicméně velké množství údajů o těhotných ženách, kterým se podával lamivudin (více než 1 000 exponovaných těhotenství) neukazuje žádnou malformační toxicitu. Studie s raltegravirem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

U pacientek koinfikovaných hepatitidou, které jsou léčeny přípravkem DUTREBIS a následně otěhotní, je nutno při vysazení přípravku DUTREBIS zvážit možnost recidivy hepatitidy.

Mitochondriální dysfunkce

In vitro a *in vivo* bylo prokázáno, že nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy způsobují různý stupeň poškození mitochondrií. Existují hlášení mitochondriální dysfunkce u kojenců exponovaných *in utero* a/nebo postnatálně nukleosidovým inhibitorům reverzní transkriptázy (viz bod 4.4).

Registr těhotenství vystavených antiretrovirovým látkám

Ke sledování dopadů na matky a plody u pacientek, kterým byl přípravek DUTREBIS neúmyslně podán v těhotenství, byl zaveden registr těhotenství vystavených antiretrovirovým látkám. Lékařům se doporučuje, aby pacientky do tohoto registru přihlašovaly.

Obecně platí, že při rozhodování o použití antiretrovirových látek při léčbě infekce HIV u těhotných žen, a v důsledku toho ke snižování rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence, je nutno k charakterizaci bezpečnosti pro plod vzít v potaz údaje ze zvířat i klinické zkušenosti u těhotných žen.

Kojení

Během užívání přípravku DUTREBIS se kojení nedoporučuje. Obecně se matkám infikovaným HIV kojení nedoporučuje, aby na své dítě nepřenašely HIV.

Po perorálním podání se lamivudin vylučoval do mateřského mléka v podobných koncentracích, jaké se nacházejí v séru.

Zda se do lidského mléka vylučuje raltegravir není známo. Raltegravir se nicméně vylučuje do mléka kojících potkanů. U potkanů byly při mateřské dávce 600 mg/kg/den střední hodnoty koncentrací léčivé látky přibližně 3krát vyšší, než v mateřské plasmě.

Fertilita

Ohledně vlivu přípravku DUTREBIS na fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje od lidí. Při dávkách raltegraviru až do 600 mg/kg/den, což vedlo k 3násobné expozici nad expozici při doporučené lidské dávce, u samců ani samic potkanů žádný vliv na fertilitu nebyl pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U některých pacientů bylo během léčby režimy obsahujícími raltegravir hlášeno točení hlavy, což u některých pacientů může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klinické studie s přípravkem DUTREBIS nebyly u pacientů specificky provedeny. Bezpečnostní profil přípravku DUTREBIS je založen na údajích o bezpečnosti jednotlivých složek přípravku DUTREBIS (lamivudinu a raltegraviru).

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými během léčby lamivudinem jsou bolest hlavy, nauzea, malátnost, únava, nosní známky a příznaky, průjem a kašel. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými během léčby raltegravirem byly bolest hlavy a nauzea.

Při používání nukleosidových analog byly hlášeny případy laktátové acidózy, někdy smrtelné, obvykle spojené s těžkou hepatomegalií a jaterní steatózou (viz bod 4.4).

U již léčených a dosud neléčených pacientů, kteří zahájili léčbu raltegravirem spolu s dalšími antiretrovirovými látkami, byla hlášena nádorová onemocnění. Typy a míry výskytu specifických nádorových onemocnění byly takové, jaké se očekávají u silně imunodeficiční populace. Riziko vzniku nádorového onemocnění bylo v těchto studiích u skupin léčených raltegravirem a u skupin léčených komparátory podobné.

U subjektů léčených raltegravirem byly pozorovány laboratorní abnormality kreatinkinázy stupně 2 až 4. Byla hlášena myopatie a rabdomyolýza. Přípravek DUTREBIS u pacientů s myopatií nebo rabdomyolýzou v anamnéze nebo u pacientů, kteří mají jakékoli predisponující faktory, včetně podávání jiných léčivých přípravků spojovaných s těmito stavy, používejte opatrně (viz bod 4.4).

Kombinovaná antiretrovirová léčba je u HIV pacientů spojována s redistribucí tělesného tuku (lipodystrofií), včetně ztráty periferního a okružového podkožního tuku, přírůstkem intraabdominálního a viscerálního tuku, hypertrofií prsů a centrální akumulace tuku (buvolí hrb).

Kombinovaná antiretrovirová léčba je spojována s metabolickými abnormalitami, jako je hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, inzulinová rezistence, hyperglykemie a hyperlaktacidemie (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, zejména u pacientů s obecně uznávanými rizikovými faktory, pokročilou nemocí HIV nebo dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové léčbě. Četnost tohoto jevu není známa (viz bod 4.4).

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunitní nedostatečností v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby se může objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny. Při imunitní reaktivaci byl rovněž hlášen výskyt autoimunitních poruch (jako je Gravesova choroba); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto příhody se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během léčby nemoci HIV lamivudinem a/nebo raltegravirem (samotnými nebo v kombinaci s jinou antiretrovirovou léčbou).

Dále jsou podle tělesného systému, třídy orgánů a absolutní frekvence uvedeny nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Třída orgánových systémů	Frekvence	Lamivudin a/nebo raltegravir (samotné nebo v kombinaci s jinou antiretrovirovou léčbou)*
Infekce a infestace	méně časté	genitální herpes, folikulitida, gastroenteritida, herpes simplex, infekce způsobená herpetickými viry, herpes zoster, chřipka, absces mizní uzliny, molluscum contagiosum, nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	méně časté	intermediární bradavice
Poruchy krve a lymfatického systému	méně časté	anemie z nedostatku železa, bolest lymfatické uzliny, lymfadenopatie, neutropenie a anemie (obojí příležitostně těžké), trombocytopenie
	velmi vzácné	čistá aplazie červené řady
Poruchy imunitního systému	méně časté	syndrom rekonstituce imunitního systému, hypersenzitivita na lék, hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	časté	snížená chuť k jídlu
	méně časté	kachexie, diabetes mellitus, dyslipidemie, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hyperlipidemie, hyperfagie, zvýšená chuť k jídlu, polydypsie, porucha tělesného tlaku
Psychiatrické poruchy	časté	abnormální sny, insomnie, noční můra, abnormální chování, deprese
	méně časté	duševní porucha, sebevražedný pokus, úzkost, stav zmatenosti, depresivní nálada, velká deprese, střední insomnie, změněná nálada, panická ataka, poruchy spánku, sebevražedná představa, sebevražedné chování (zejména u pacientů s psychiatrickým onemocněním v anamnéze)
Poruchy nervového systému	časté	závrť, bolest hlavy, psychomotorická hyperaktivita
	méně časté	amnézie, syndrom karpálního tunelu, kognitivní porucha, porucha pozornosti, závrať posturální, dysgeuzie, hypersomnie, hypoestezie, letargie, poruchy paměti, migréna, periferní neuropatie, parestzie, somnolence, tenzní typ bolesti hlavy, tremor, nekvalitní spánek
Poruchy oka	méně časté	poškození zraku
Poruchy ucha a labyrintu	časté	vertigo
	méně časté	tinnitus
Srdceční poruchy	méně časté	palpitace, sinusová bradykardie, komorové extrasystoly
Cévní poruchy	méně časté	nával horka, hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	kašel, nazální překrvení
	méně časté	dysfonie, epistaxe
Gastrointestinální poruchy	časté	abdominální distenze, průjem, flatulence, nauzea, zvracení, dyspepsie, břišní bolest nebo křeče

Třída orgánových systémů	Frekvence	Lamivudin a/nebo raltegravir (samotné nebo v kombinaci s jinou antiretrovirovou léčbou)*
	méně časté	gastritida, břišní dyskomfort, bolest horní poloviny břicha, břišní citlivost, anorektální dyskomfort, zácpa, suchá ústa, epigastrický dyskomfort, erozivní duodenitida, říhání, refluxní choroba jícnu, gingivitida, glossitida, odynofagie, pankreatitida, peptický vřed, rektální krvácení
Poruchy jater a žlučových cest	méně časté	hepatitida, jaterní steatóza, alkoholická hepatitida, selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	časté	vyrážka, alopecie
	méně časté	akné, dermatitis acneiforme, suchá kůže, erytém, obličejové chřadnutí, hyperhidróza, lipoatrofie, získaná lipodystrofie, lipohypertrofie, noční poty, prurigo, pruritus, generalizovaný pruritus, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědící vyrážka, kožní léze, kopřivka, xerodermie, Stevens-Johnsonův syndrom, vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
	vzácné	angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	časté	artralgie, svalové poruchy
	méně časté	artritida, bolest zad, bolest v boku, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest krku, osteopenie, bolesti v končetině, tendinitida, rabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	méně časté	selhání ledvin, nefritida, nefrolitiáza, nokturie, cysta ledviny, renální poškození, tubulointersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	méně časté	erektilní dysfunkce, gynekomastie, příznaky menopauzy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	astenie, únava, malátnost, horečka
	méně časté	hladní diskomfort, třesavka, edém tváře, zvýšení množství tukové tkáně, pocit roztřesenosti, rezistence v submandibulární oblasti, periferní edém, bolest
Vyšetření	časté	atypické lymfocyty, zvýšené jaterní enzymy (AST, ALT), zvýšené krevní triglyceridy, zvýšená lipáza, zvýšená sérová pankreatická amyláza
	méně časté	snížený absolutní počet neutrofilů, zvýšená alkalická fosfatáza, snížený albumin v krvi, zvýšená krevní amyláza, zvýšený sérový bilirubin, zvýšený cholesterol v krvi, zvýšený kreatinin v krvi, zvýšená glykemie, zvýšený dusík močoviny v krvi, zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, zvýšená glykemie na lačno, glukóza v moči přítomná, zvýšený lipoprotein o vysoké hustotě, zvýšený INR, zvýšený lipoprotein o nízké hustotě, snížený počet trombocytů, pozitivní erytrocyty v moči, zvýšený obvod pasu, zvýšená hmotnost, snížený počet leukocytů
Poranění, otravy a procedurální komplikace	méně časté	náhodné předávkování
*Udáje o nežádoucích účincích byly shromážděny na základě každé jednotlivé složky přípravku DUTREBIS.		

Popis vybraných nežádoucích účinků

U každého z následujících klinických nežádoucích účinků hlášených u raltegraviru došlo k nejméně jednomu závažnému výskytu: genitální herpes, anémie, syndrom rekonstituce imunitního systému, deprese, duševní porucha, sebevraždný pokus, gastritida, hepatitida, selhání ledvin, náhodné předávkování.

V klinických studiích u již léčených pacientů, kteří dostávali raltegravir byla vyrážka, bez ohledu na příčinnou souvislost, pozorována častěji u režimů obsahujících raltegravir a darunavir v porovnání s režimy obsahujícími raltegravir bez darunaviru nebo darunavir bez raltegraviru. Vyrážka, kterou zkoušející považoval za související s léčivem, se vyskytovala s podobnou četností. Četnosti vyrážky (všechny příčinné souvislosti) upravené podle expozice byly 10,9; 4,2 a 3,8 na 100 paciento-roků, v uvedeném pořadí; a u vyrážky související s léčivem to bylo 2,4; 1,1 a 2,3 na 100 paciento-roků, v uvedeném pořadí. Vyrážky pozorované v klinických studiích byly mírné až střední závažnosti a nevedly k ukončení léčby (viz bod 4.4).

Pacienti koinfikovaní virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

Ve studiích fáze III s raltegravirem bylo pacientům již léčeným (N = 114/699 neboli 16 %; HBV=6 %, HCV=9 %, HBV+HCV=1 %) a pacientů dosud neléčeným (N = 34/563 neboli 6 %, HBV=4 %, HCV=2 %, HBV+HCV=0,2 %) s koinfekcí chronickou (ale nikoli akutní) aktivní hepatitidou B a/nebo hepatitidou C povoleno se do studie zařadit za předpokladu, že vstupní testy jaterních funkcí nepřesahovaly 5násobek horního limitu normálu. Obecně platí, že bezpečnostní profil raltegraviru u pacientů s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C byl podobný bezpečnostnímu profilu u pacientů bez koinfekce virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C, i když četnosti abnormalit AST a ALT byly ve skupině s koinfekcí virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C v obou léčených skupinách o něco vyšší. V 96. týdnů došlo ve skupině již léčených pacientů k výskytu laboratorních abnormalit stupně 2 nebo vyššího, které představují zhoršení stupně vzhledem k výchozím hodnotám AST, ALT nebo celkového bilirubinu u 29 %, 34 % a 13 %, v uvedeném pořadí, koinfikovaných subjektů léčených raltegravirem v porovnání s 11 %, 10 % a 9 % všech jiných subjektů léčených raltegravirem. Ve 240. týdnů došlo ve skupině dosud neléčených pacientů k výskytu laboratorních abnormalit stupně 2 nebo vyššího, které představují zhoršení stupně vzhledem k výchozím hodnotám AST, ALT nebo celkového bilirubinu u 22 %, 44 % a 17 %, v uvedeném pořadí, koinfikovaných subjektů léčených raltegravirem v porovnání s 13 %, 13 % a 5 % všech jiných subjektů léčených raltegravirem.

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny v rámci sledování po uvedení raltegraviru na trh: trombocytopenie, sebevražedná přestava, sebevražedné chování (zejména u pacientů s psychiatrickým onemocněním v anamnéze), selhání jater, Stevens-Johnsonův syndrom, vyrážka po podání léku s eozinofií a systémovými příznaky (DRESS), rabdomyolýza.

Pediatrická populace

Přípravek DUTKEBI[®] se nesmí používat u dětí mladších 6 let ani u pacientů vážících méně než 30 kg, a to kvůli požadavkům na dávkování, které jsou u této populace pacientů založeny na hmotnosti. (viz bod 5.2)

Raltegravir byl hodnocen u 126 dětí a dospívajících ve věku 2 až 18 let infikovaných HIV-1 již léčených antiretroviroty, a to v kombinaci s dalšími antiretrovirovými látkami v rámci studie IMPAACT P1066 (viz body 5.1 a 5.2). Ze 126 pacientů jich 96 dostávalo doporučenou dávku raltegraviru.

U těchto 96 dětí a dospívajících byla do 48. týdne četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků souvisejících s léčivem podobná jako u dospělých.

U jednoho pediatrického pacienta se vyskytly klinické nežádoucí účinky související s léčivem - psychomotorická hyperaktivita, abnormální chování a insomnie stupně 3; u jednoho pacienta se vyskytla alergická vyrážka související s léčivem stupně 2.

U jednoho pacienta se vyskytly s léčivem související laboratorní abnormality, AST stupně 4 a ALT stupně 3, jež byly považovány za závažné.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Podávání lamivudinu ve velmi vysokých dávkách v akutních studiích na zvířatech nevedlo k orgánové toxicitě. O důsledcích požití akutních nadměrných dávek u lidí jsou k dispozici jen omezené údaje. K úmrtím nedošlo, pacienti se zotavili. Po takovém předávkování nebyly zjištěny žádné specifické známky nebo příznaky.

Při předávkování je rozumné využít standardní podpůrná opatření, např. odstranit neabsorbovaný materiál z gastrointestinálního traktu, využít klinického sledování (včetně pořízení elektrokardiogramu) a zavést podpůrnou léčbu, pokud je potřebná.

Jelikož je lamivudin dialyzovatelný, lze při léčbě předávkování použít kontinuální hemodialýzu, i když tento postup nebyl studován.

O léčbě předávkování raltegravirem nejsou k dispozici žádné specifické informace.

Je nutno vzít v potaz, že raltegravir je pro klinické použití formulován ve formě draselné soli. Míra, do jaké může být raltegravir dialyzovatelný, není známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika k systémovému použití; antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace, ATC kód: J05AR16

Mechanismus účinku

Lamivudin je nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI), který má aktivitu proti viru lidské imunodeficiency (HIV) a viru hepatitidy B (HBV).

Raltegravir je inhibitor přenosu řetězce integrázou, který je aktivní proti viru lidské imunodeficiency (HIV-1).

Antivirová aktivita *in vitro*

In vitro data mají sklon naznačovat, že pokračující podávání lamivudinu v antiretrovirovém režimu na zdrcy vzniku M184V může poskytovat reziduální antiretrovirovou aktivitu (pravděpodobně prostřednictvím zhoršeného stavu viru). Klinická relevance těchto zjištění nebyla stanovena.

Raltegravir v koncentracích 31 ± 20 nM vedl v kulturách lidských T-lymfoidních buněk infikovaných variantou HIV-1 H9IIIB adaptovanou na buněčnou linii k 95% inhibici (IC_{95}) replikace HIV-1 (v porovnání s neošetřenou virem infikovanou kulturou). Kromě toho raltegravir inhiboval replikaci viru v kulturách mitogenem aktivovaných lidských periferních krevních mononukleárních buněk infikovaných různými, primárními klinickými izoláty HIV-1, včetně izolátů z 5 non-B podtypů, a izolátů rezistentních vůči inhibitorům reverzní transkriptázy a inhibitorům proteázy. V jednocyklovém infekčním stanovení inhiboval raltegravir při hodnotách IC_{50} v rozmezí od 5 do 12 nM infekci 23 izolátů HIV, které představovaly 5 non-B podtypů a 5 cirkulujících rekombinantních forem.

Rezistence

Rezistence HIV-1 vůči lamivudinů zahrnuje vývoj změny aminokyselin M184V blízko aktivního místa virové reverzní transkriptázy. Tato varianta vzniká jak *in vitro*, tak u pacientů infikovaných HIV-1 léčených antiretrovirovou léčbou zahrnující lamivudin. Mutanti M184V vykazují silně sníženou citlivost na lamivudin a *in vitro* vykazují sníženou virovou replikační aktivitu. *In vitro* studie ukazují, že izoláty viru rezistentní vůči zidovudině se mohou stát citlivými na zidovudin, pokud současně získají rezistenci na lamivudin. Klinická relevance takového zjištění však zůstává nedostatečně definovaná.

Zkřížená rezistence daná mutací reverzní transkriptázy M184V je ohledně antiretrovirových látek omezena v rámci třídy nukleosidových inhibitorů. Zidovudin a stavudin si svou antiretrovirovou aktivitu proti HIV-1 rezistentnímu vůči lamivudinů uchovávali. Abakavir si uchovával své antiretrovirové aktivity proti HIV-1 rezistentnímu vůči lamivudinů, který má pouze mutaci M184V. Mutant reverzní transkriptázy M184V vykazuje <4násobný pokles citlivosti vůči didanosinu. Klinický význam těchto zjištění není znám. Testování citlivosti *in vitro* nebyla standardizována a výsledky se tak mohou lišit podle metodologických faktorů.

Lamivudin *in vitro* vykazuje nízkou cytotoxicitu vůči lymfocytům periferní krve, vůči zavedeným lymfocytárním a monocytárním-makrofágním buněčným liniím a vůči řadě progenitorových buněk kostní dřeně.

Většina virů izolovaných od pacientů, u nichž raltegravir selhal, měla rezistenci vůči raltegraviru vysokého stupně vyplývající z výskytu dvou nebo více mutací. Většina měla mutaci signatury na aminokyselině 155 (N155 změněna na H), na aminokyselině 148 (Q148 změněna na H, K nebo R) nebo na aminokyselině 143 (Y143 změněna na H, C nebo R) spolu s jednou nebo více dalšími mutacemi integrázy (např. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Tyto mutace signatury snižují citlivost viru vůči raltegraviru a přidání dalších mutací vede k dalšímu snížení citlivosti vůči raltegraviru. Faktory, které snižovaly pravděpodobnost rozvoje rezistence, zahrnovaly nižší výchozí virovou nálož a používání dalších antiretrovirových léčiv. Mutace způsobující rezistenci k raltegraviru obecně také způsobují rezistenci inhibitoru přenosu řetězce integrázou elvitegraviru. Mutace na aminokyselině 143 způsobují větší rezistenci k raltegraviru než k elvitegraviru a mutace E92Q způsobuje větší rezistenci k elvitegraviru než k raltegraviru. Viry skrývající mutaci na aminokyselině 148 spolu s jednou nebo více dalšími rezistenčními mutacemi k raltegraviru mohou mít také klinicky významnou rezistenci k dolutegraviru.

Klinická účinnost lamivudinů

V klinických studiích bylo prokázáno, že lamivudin v kombinaci se zidovudinem snižuje virovou nálož HIV-1 a zvyšuje počty buněk CD4. Klinická výsledná data ukazují, že lamivudin v kombinaci se zidovudinem vede k významnému snížení rizika progresu nemoci a mortality.

Důkazy z klinických studií prokazují, že lamivudin plus zidovudin u jednotlivců bez předchozí antiretroviré léčby oddalují nástup izolátů rezistentních vůči zidovudinů.

Lamivudin se široce používá jako složka antiretroviré kombinované léčby spolu s dalšími antiretrovirovými látkami stejné třídy (NRTI) nebo jiných tříd (PI, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, inhibitory integrázy).

Bylo prokázáno, že antiretroviró léčba založená na podávání více léčiv zahrnující lamivudin je účinná u pacientů antiretrovirovými látkami dosud neléčených i u pacientů s virem obsahujícími mutaci M184V.

Vztah mezi citlivostí HIV *in vitro* na lamivudin a klinickou odpovědí na léčbu zahrnující lamivudin je stále předmětem šetření.

Lamivudin nebyl specificky hodnocen u pacientů s HIV koinfikovaných HBV.

Klinická účinnost raltegraviru

Důkaz účinnosti raltegraviru byl založen na analýzách údajů za období 96 týdnů ze dvou probíhajících, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnocení (BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2, protokoly 018 a 019) u dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří byli již dříve léčeni antiretrovirovými léčivy, a na analýze údajů za období 240 týdnů z probíhajícího, randomizovaného, dvojitě zaslepeného, aktivním komparátorem kontrolovaného klinického hodnocení (STARTMRK, protokol 021) u dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří dosud antiretrovirovými léčivy léčeni nebyli.

Již dříve léčení dospělí pacienti

Studie BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 (probíhající, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie) hodnotila bezpečnost a antiretrovirovou aktivitu raltegraviru 400 mg dvakrát denně versus placebo v kombinaci s optimalizovanou základní léčbou u pacientů infikovaných HIV, ve věku 16 let a starších, s dokumentovanou rezistencí na nejméně jeden lék v každé ze 3 tříd (NRTI, NNRTI, PI) antiretrovirové léčby. Před randomizací zvolil zkoušející optimalizovanou základní léčbu na základě dosavadní léčby pacienta, stejně jako na základě výchozího testování genotypové a fenotypové virové rezistence.

Demografie pacientů (pohlaví, věk a rasa) a výchozí charakteristiky byly u skupin léčených raltegravirem 400 mg dvakrát denně a skupiny léčené placebem srovnatelné. Medián pacienty dříve užívaných antiretrovirotik byl 12 po medián 10 let. Při optimalizované základní léčbě byl medián použitých antiretrovirových terapií 4.

Výsledky analýz po 48 a 96 týdnech

Trvalé výsledky (48. a 96. týden) u pacientů léčených doporučenou dávkou raltegraviru 400 mg dvakrát denně ze sloučených studií BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 jsou uvedeny v Tabulce 2.

Tabulka 2
Výsledky účinnosti ve 48. a 96. týdnu

Sloučené studie BENCHMRK 1 a 2	48 týdnů		96 týdnů	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procento HIV-RNA < 100 kopií/ml (95% CI)				
Všichni pacienti [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Výchozí charakteristiky [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
HIV-RNA ≤ 100 000 kopií/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
Počet CD4 > 50 a ≤ 200 buněk/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
Počet CD4 > 200 buněk/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Skóre citlivosti (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 a více	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Procento HIV-RNA < 50 kopií/ml (95% CI)				
Všichni pacienti [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Výchozí charakteristiky [‡]				

Sloučené studie BENCHMRK 1 a 2		48 týdnů		96 týdnů	
Parametr		Raltegravir 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
HIV-RNA		48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
> 100 000 kopií/ml		73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
≤ 100 000 kopií/ml					
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm ³		50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 a		67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 41)
≤ 200 buněk/mm ³		76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
> 200 buněk/mm ³					
Skóre citlivosti (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 a více		75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Střední hodnota změny počtu CD4 (95% CI), buněk/mm³					
Všichni pacienti†		109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Výchozí charakteristiky‡					
HIV-RNA		126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
> 100 000 kopií/ml		100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
≤ 100 000 kopií/ml					
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm ³		121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 a		104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 buněk/mm ³		104 (86, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
> 200 buněk/mm ³					
Skóre citlivosti (GSS) §					
0		81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1		113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 a více		125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Pacienti, kteří léčbu nedokončili se počítají jako neúspěch; pacienti, kteří předčasně léčbu ukončí, se dále počítají jako neúspěch. Hlásí se procento pacientů s odpovědí a odpovídající 95% intervalem spolehlivosti (CI).

‡ Pro analýzu pomocí prognostických faktorů byla virologická selhání převedena na procenta < 400 a 50 kopií/ml. Pro průměrnou hodnotu změny počtu CD4 bylo u virologických selhání použito převedení výchozích hodnot.

§ Skóre genotypové citlivosti (GSS, Genotypic Sensitivity Score) bylo definováno jako celkový počet perorálních antivirotik v optimalizované základní léčbě (OBT), vůči nimž izolát viru z pacienta na základě testu genotypové rezistence vykázal genotypovou citlivost. Použití enfuvirtinu v OBT u pacientů enfuvirtidem dosud neléčených bylo počítáno jako jedno aktivní léčivo v OBT. Podobně bylo použití darunaviru v OBT u pacientů darunavirem dosud neléčených počítáno jako jedno aktivní léčivo v OBT.

Raltegravir dosáhl virologických odpovědí (za použití přístupu „nedokončil = selhání“) HIV RNA < 50 kopií/ml u 61,7 % pacientů v 16. týdnu, u 62,1 % ve 48. týdnu a u 57,0 % v 96. týdnu.

U některých pacientů se mezi 16. a 96. týdnem vyskytlo opakované zvýšení počtu virů. Faktory související se selháním zahrnují vysokou výchozí virovou nálož a optimalizovanou základní léčbu, která nezahrnovala alespoň jednu silně účinnou léčivou látku.

Převedení na raltegravir

Studie SWITCHMRK 1 a 2 (Protokoly 032 a 033) hodnotily pacienty infikované HIV, kterým byla podávána supresivní (screening HIV RNA < 50 kopií/ml; stabilní režim > 3 měsíce) léčba lopinavirem 200 mg (+) ritonavirem 50 mg 2 tablety dvakrát denně plus alespoň 2 nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, a kteří byli randomizováni v poměru 1:1 do pokračovací léčby lopinavirem (+) ritonavirem, 2 tablety dvakrát denně (n = 174 u studie SWITCHMRK 1 a n = 178 u studie SWITCHMRK 2) nebo léčby, kde byl lopinavir (+) ritonavir nahrazen raltegravirem 400 mg dvakrát denně (n = 174 u studie SWITCHMRK 1 a n = 176 u studie SWITCHMRK 2). Pacienti s předchozím

virologickým selháním v anamnéze nebyli vyloučeni a počet předchozích antiretrovirových terapií nebyl omezen.

Tyto studie byly ukončeny po primární analýze účinnosti ve 24. týdnu, protože nebyla prokázána non-inferiorita raltegraviru v porovnání s kombinací lopinavir (+) ritonavir. V obou studiích byla ve 24. týdnu suprese HIV RNA na méně než 50 kopií/ml udržena u 84,4 % pacientů ve skupině léčené raltegravirem v porovnání s 90,6 % pacientů ve skupině léčené kombinací lopinavir (+) ritonavir, (pacienti, kteří léčbu nedokončili, byli považováni za pacienty, u nichž léčba selhala). Ohledně potřeby podávat raltegravir s dalšími dvěma léčivými látkami viz bod 4.4.

Dosud neléčení dospělí pacienti

Studie STARTMRK (probíhající multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, aktivním komparátorem kontrolovaná studie) hodnotila bezpečnost a antiretrovirovou aktivitu raltegraviru 400 mg dvakrát denně v porovnání s efavirenzem 600 mg před spaním, v kombinaci s emtricitabinem (+) tenofovirem, při léčbě dosud neléčených pacientů infikovaných HIV s HIV RNA > 5 000 kopií/ml. Randomizace byla stratifikována screeningem hladiny HIV RNA (< 50 000 kopií/ml; a > 50 000 kopií/ml) a infekcí hepatitidou B nebo C (pozitivní nebo negativní).

Demografie pacientů (pohlaví, věk a rasa) a výchozí charakteristiky byly u skupiny léčené raltegravirem 400 mg dvakrát denně a u skupiny léčené efavirenzem 600 mg před spaním srovnatelné.

Výsledky analýz po 48 a 240 týdnech

S ohledem na primární kritérium hodnocení účinnosti, byl podíl (%) pacientů, kteří ve 48. týdnu dosáhli HIV RNA < 50 kopií/ml, 241/280 (86,1 %) ve skupině léčené raltegravirem a 230/281 (81,9 %) ve skupině léčené efavirenzem. Rozdíl mezi léčbami (raltegravir – efavirenz) byl 4,2 % s 95% intervalem spolehlivosti (-1,9; 10,3), což vede k závěru, že raltegravir není horší než efavirenz (hodnota p pro non-inferioritu < 0,001). Ve 240. týdnu byl rozdíl mezi léčbami (raltegravir – efavirenz) 9,5 % s 95% intervalem spolehlivosti (1,7; 17,3). Výsledky léčby po 48 a 240 týdnech u pacientů léčených doporučenou dávkou raltegraviru 400 mg dvakrát denně ze studie STARTMRK jsou uvedeny v Tabulce 3.

Tabulka 3
Výsledky účinnosti ve 48. a 240. týdnu

Studie STARTMRK	48 týdnů		240 týdnů	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg před spaním (N = 282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg před spaním (N = 282)
Procento HIV-RNA < 50 kopií/ml (95% CI)				
Všichni pacienti [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Výchozí charakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopií/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 a	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 buněk/mm ³				
> 200 buněk/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Podtyp viru klad B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Viry jiného kladu než je klad B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Střední hodnota změny počtu buněk CD4 (95% CI), buněk/mm³				
Všichni pacienti [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Výchozí charakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopií/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopií/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)

Studie STARTMRK		48 týdnů		240 týdnů	
Parametr		Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg před spaním (N = 282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denně (N = 281)	Efavirenz 600 mg před spaním (N = 282)
Počet CD4 ≤ 50 buněk/mm ³		170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
	> 50 a	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 buněk/mm ³	> 200 buněk/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Podtyp viru	klad B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Viry jiného kladu než je klad B		189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Pacient, který studii nedokončil je počítán jako neúspěch: pacienti, kteří účast předčasně ukončili, jsou dále započtení jako neúspěch. Je hlášeno procento pacientů s odpovědí a souvisejícím 95% intervalem spolehlivosti (CI).

‡ Pro analýzu podle prognostických faktorů byla virologická selhání převedena na procenta < 50 a 400 kopií/ml. Pro střední hodnotu změny počtu CD4 bylo u virologických selhání použito převedení výchozích hodnot.

Poznámky: analýza je založena na všech dostupných údajích.
Raltegravir a efavirenz byly podávány s emtricitabinem (+) tenofovirem.

Pediatrická populace

Přípravek DUTREBIS se nesmí používat u dětí mladších 6 let ani u pacientů vážících méně než 30 kg, a to kvůli požadavkům na dávkování, které jsou u této populace pacientů založeny na hmotnosti (viz bod 5.2).

Studie IMPAACT P1066 je otevřenou, multicentrickou studií fáze I/II s cílem vyhodnotit farmakokinetický profil, bezpečnost, snášenlivost a účinnost raltegraviru u dětí infikovaných HIV. Do této studie bylo zařazeno 126 již dříve léčených dětí a dospívajících ve věku 2 až 18 let. Pacienti byli stratifikováni podle věku, přičemž napřed se zařazovali dospívající a poté postupně mladší děti. Pacientům se podával raltegravir ve formě buď 400 mg tablet (6 až 18 let věku) nebo žvýkacích tablet (2 až méně než 12 let věku). Raltegravir se podával s optimalizovaným základním režimem.

Počáteční fáze stanovení dávky zahrnovala intenzivní farmakokinetické hodnocení. Volba dávky byla založena na dosažení podobné plazmatické expozice raltegraviru a minimálních koncentrací, jaké se pozorují u dospělých, a na přijatelné krátkodobé bezpečnosti. Po stanovení dávky byli zařazeni další pacienti s cílem vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost, snášenlivost a účinnost. Ze 126 pacientů 96 dostávalo doporučenou dávku raltegraviru (viz bod 4.2).

Tabulka 4

Výchozí charakteristiky a výsledky účinnosti ve 24. a 48. týdnu studie IMPAACT P1066 (2 až 18 let věku)

Parameter	Populace s finální dávkou	
	N=96	
Demografické charakteristiky		
Věk (roky), medián [rozmezí]	13 [2 – 18]	
Mužské pohlaví	49 %	
Rasa		
Bělošská	34 %	
Černošská	59 %	
Výchozí charakteristiky		
RNA HIV-1 v plazmě (log ₁₀ kopií/ml), střední hodnota [rozmezí]	4,3 [2,7 – 6]	
Počet buněk CD4 (buněk/mm ³), medián [rozmezí]	481 [0 – 2261]	
Procento CD4, medián [rozmezí]	23,3 % [2 – 44]	
RNA HIV-1 > 100 000 kopií/ml	8 %	
CDC HIV kategorie B nebo C	59 %	
Předchozí použitá antiretrovirová terapie dle třídy		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Odpověď	24. týden	48. týden
Dosaženo ≥ 1 log ₁₀ pokles RNA HIV z výchozích hodnot nebo < 400 kopií/ml	72 %	79 %
Dosaženo < 50 kopií/ml RNA HIV	54 %	57 %
Střední hodnota vzestupu výchozího počtu buněk CD4 (%)	119 buněk/mm ³ (3,8 %)	156 buněk/mm ³ (4,6 %)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Srovnávací biologická dostupnost kombinované tablety přípravku DUTREBIS s fixní dávkou (150 mg lamivudin/300 mg raltegravir) byla stanovena ve vztahu k jednotlivým komponentám podávaným současně (150 mg lamivudinu a 400 mg raltegraviru) u 108 zdravých subjektů. Po podání jednotlivých komponent byl lamivudin v kombinované tabletě s fixní dávkou bioekvivalentní s lamivudinem (samotná látka). Raltegravir v kombinované tabletě s fixní dávkou nebyl bioekvivalentní s ohledem na C₁₂, nicméně na základě FK/FD modelování nejsou očekávány žádné klinicky významné rozdíly v expozici raltegraviru po podání kombinované tablety s fixní dávkou ve srovnání s podáním raltegraviru jako samostatné látky.

Absorpce

Při podání přípravku DUTREBIS se raltegravir absorbuje s T_{max} přibližně 1 hodina ve stavu nalačno. Tato absorpce je mírně rychlejší než u poloxamerové formulace raltegraviru, která má T_{max} přibližně 3 hodiny. Biologická dostupnost raltegravirové složky přípravku DUTREBIS ve stavu nalačno je přibližně 60 %, což je více než biologická dostupnost raltegraviru v poloxamerové formulaci raltegraviru, a přispívá k rozdílu v dávce raltegraviru. Distribuce, metabolizace a vylučování lamivudinu a raltegraviru je po jejich absorpci podobná distribuci, metabolizaci a vylučování referenčních složek podávaných individuálně, jak je popsáno v následujících odstavcích.

Lamivudin se z gastrointestinálního traktu dobře absorbuje, přičemž biologická dostupnost perorálního lamivudinu u dospělých je obvykle mezi 80 a 85 %. Po perorálním podání je střední hodnota doby (t_{max}) do dosažení maximálních sérových koncentrací (C_{max}) asi jedna hodina. Na základě údajů odvozených ze studie na zdravých dobrovolnících, při terapeutické dávce 150 mg dvakrát denně, je střední hodnota (CV) C_{max} a C_{min} lamivudinu v rovnovážném stavu v plasmě 1,2 µg/ml (24 %), respektive 0,09 µg/ml (27 %). Střední hodnota (CV) AUC během 12hodinového dávkovacího

intervalu je 4,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (18 %). Při terapeutické dávce 300 mg jednou denně je střední hodnota (CV) C_{max} , C_{min} a 24h AUC v rovnovážném stavu 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (26 %), 0,04 $\mu\text{g/ml}$ (34 %), respektive 8,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %).

Současné podávání zidovudinu s lamivudinem vede ke 13% vzestupu expozice zidovudinu a k 28% vzestupu maximální plazmatické hladiny. Tato skutečnost se nepovažuje za významnou pro pacientovu bezpečnost, a proto není úprava dávkování nutná.

Jak se ukázalo u zdravých dobrovolníků užívajících jednorázové perorální dávky raltegraviru nalačno, AUC a C_{max} raltegraviru se v rozmezí dávek 100 mg až 1 600 mg zvyšují úměrně dávce. $C_{12\text{ hod}}$ raltegraviru se v rozmezí dávek 100 mg až 800 mg zvyšuje úměrně dávce a v rozmezí dávek 100 mg až 1 600 mg se zvyšuje nepatrně méně než je úměrně dávce. Proporcionalita dávek nebyla u pacientů stanovena.

Při podávání dvakrát denně se farmakokinetického ustáleného stavu dosáhne rychle, během přibližně prvních 2 dnů podávání. Dochází jen k malé až nulové kumulaci v AUC a C_{max} , přičemž je prokázána mírná kumulace v $C_{12\text{ hod}}$.

Ve farmakokinetice raltegraviru byla celkově pozorována značná variabilita. Pro zjištěnou $C_{12\text{ hod}}$ ve studiích BENCHMRK 1 a 2 byl variační koeficient (CV) pro interindividuální proměnlivost 212 % a CV pro intraindividuální proměnlivost 122 %. Příčiny variability mohou zahrnovat rozdíly v současném podávání s jídlem a současnou medikací. Výsledky studií klinické farmakologie přípravku DUTREBIS celkově prokázaly podobné expozice léčivu v porovnání s jednotlivými složkami lamivudinem a raltegravirem, včetně podobné proměnlivosti $C_{12\text{ hod}}$ a C_{max} raltegraviru. Farmakokinetické vlastnosti, použití u zvláštních populací a lekové interakce pro každou jednotlivou složku (lamivudin a raltegravir) lze na přípravek DUTREBIS aplikovat.

Otevřená, jednodávková, randomizovaná, překřížená studie zahrnující dvě období hodnotila účinky vysoce tučné stravy na přípravek DUTREBIS podávaný 20 zdravým mužským a ženským subjektům. U přípravku DUTREBIS byly pozorovány podobné hodnoty AUC pro sytý stav a stav nalačno a poněkud nižší hodnoty C_{max} (23 % u raltegraviru a 21 % u lamivudinu). Kromě toho byly pozorovány vyšší hodnoty $C_{12\text{ h}}$ (20 % u raltegraviru a 53 % u lamivudinu). Tyto změny se nepovažují za klinicky významné; proto lze přípravek DUTREBIS podávat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

V intravenózních studiích s lamivudinem je střední hodnota distribučního objemu 1,3 l/kg. Pozorovaný poločas eliminace je 5 až 7 hodin. Střední hodnota systémové clearance lamivudinu je přibližně 0,32 l/h/kg, s převážně renální clearance (> 70 %), která probíhá prostřednictvím transportního systému organických kationtů.

V rozmezí terapeutických dávek vykazuje lamivudin lineární farmakokinetiku a vykazuje omezenou vazbu na hlavní plazmatický protein albumin (< 16 až 36 % na sérový albumin v *in vitro* studiích).

Omezené údaje ukazují, že lamivudin prostupuje do centrálního nervového systému a dostává se do cerebrospinální tekutiny (CSF). Střední hodnota poměru koncentrací lamivudinu v CSF/séru 2 až 4 hodiny po perorálním podání byla přibližně 0,12. Skutečný rozsah prostupu nebo vztah s klinickou účinností není znám.

Raltegravir se v rozsahu koncentrací od 2 do 10 μM váže na bílkoviny lidské plazmy přibližně z 83 %. Raltegravir snadno přecházel přes placentu u potkanů, ale neprostupoval ve znatelné míře do mozku.

Ve dvou studiích u pacientů infikovaných HIV-1, kterým se podával raltegravir v dávce 400 mg dvakrát denně, byl raltegravir okamžitě detekován v cerebrospinální tekutině. V první studii (n = 18) byl medián koncentrace v cerebrospinální tekutině 5,8 % (rozmezí 1 až 53,5 %) odpovídající plazmatické koncentraci. Ve druhé studii (n = 16) byl medián koncentrací v cerebrospinální tekutině 3 % (rozmezí 1 až 61 %) odpovídající plazmatické koncentraci. Tyto mediánové podíly jsou přibližně 3- až 6krát nižší než volná frakce raltegraviru v plasmě.

Biotransformace a vylučování

Aktivní sloučenina, intracelulární trifosfát lamivudinu, má v porovnání s poločasem lamivudinu v plasmě (5 až 7 hodin) v buňce prodloužený terminální poločas (16 až 19 hodin).

Lamivudin se odstraňuje převážně v nezměněné formě renální exkrecí. Pravděpodobnost metabolických interakcí lamivudinu s dalšími léčivými přípravky je nízká v důsledku malého rozsahu metabolizace v játrech (5 až 10 %) a nízké vazby na plazmatické proteiny.

Studie u pacientů s poškozením ledvin ukazují, že eliminace lamivudinu je renální dysfunkcí ovlivňována. Přípravek DUTREBIS se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu <50 ml/min (viz bod 4.2).

Interakce s trimethoprimem, což je složka kotrimoxazolu, způsobuje při terapeutických dávkách 10% vzestup expozice lamivudinu. Tento vzestup nevyžaduje úpravu dávkování, ledaže by pacient měl rovněž poškození ledvin (viz body 4.5 a 4.2). Podávání kotrimoxazolu s lamivudinem u pacientů s poškozením ledvin je nutno pečlivě uvážit.

Zdánlivý terminální poločas raltegraviru je přibližně 9 hodin, s kratší α -fází poločasu (přibližně 1 hodina), která je odpovědná za větší část AUC. Po perorálním podání radioaktivně značeného raltegraviru se přibližně 51 % dávky vyloučilo stolicí a 32 % močí. Ve stolicích byl přítomen pouze raltegravir, který je většinou zřejmě derivován z hydrolýzy glukuronidu raltegraviru vylučovaného žlučí, jak bylo pozorováno u druhů použitých v preklinických studiích. V moči byly zjištěny dvě složky, jmenovitě raltegravir a glukuronid raltegraviru, odpovídající přibližně 9 %, resp. 23 % dávky. Většina cirkulujícího množství byl raltegravir, který představoval přibližně 70 % celkové radioaktivity; zbývající radioaktivita v plasmě představovala glukuronid raltegraviru. Studie s chemickými inhibitory selektivními vůči izoformám a s UDP-glukuronosyltransferázami (UGT) exprimovanými z cDNA ukazují, že hlavním enzymem odpovědným za tvorbu glukuronidu raltegraviru je UGT1A1. Údaje tedy ukazují, že hlavním mechanismem vylučování raltegraviru u člověka je glukuronidace zprostředkovaná UGT1A1.

Polymorfismus UGT1A1

Při srovnání 30 jedinců s genotypem *28/*28 s 27 jedinci s genotypem divokého typu byl poměr geometrického průměru (90% CI) AUC 1,41 (0,96–2,09) a poměr geometrického průměru $C_{12\text{ hod}}$ 1,91 (1,43 až 2,55). U jedinců se sníženou aktivitou UGT1A1, která je důsledkem genetického polymorfismu, se úprava dávků považuje za nutnou.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika přípravku DUTREBIS u pediatrické populace nebyla hodnocena v klinických studiích. Přípravek DUTREBIS se nesmí používat u dětí mladších 6 let ani u pacientů vážících méně než 30 kg, a to kvůli požadavkům na dávkování, které jsou u této populace pacientů založeny na hmotnosti.

Dávkovací režim lamivudinové složky přípravku DUTREBIS je u pediatrické populace stejný, jako dávkovací režim jednotlivé složky (EPIVIR).

Bylo prokázáno, že raltegravirová složka v kombinované tabletě přípravku DUTREBIS s fixní dávkou (300 mg raltegraviru) nebyla bioekvivalentní s ohledem na C_{12} , nicméně na základě FK/FD modelování nejsou očekávány žádné klinicky významné rozdíly v expozici raltegraviru. Na základě modelování a simulace s využitím farmakokinetických údajů o raltegraviru u dospělých byla farmakokinetika raltegraviru v přípravku DUTREBIS u dětí projektována tak, aby vedla k expozicím, které byly předtím u dospělých ukázány jako bezpečné a účinné.

Farmakokinetika přípravku DUTREBIS u dětí mladších 6 let nebyla stanovena.

Starší osoby

Úprava dávkování přípravku DUTREBIS na základě věku není nutná. Farmakokinetika lamivudinu po podání pacientům starším 65 let věku nebyla studována; nicméně ve studovaném věkovém rozmezí (19 až 71 let, s několika málo (8) subjekty staršími 65 let) neměl věk na farmakokinetiku raltegraviru významný vliv.

Pohlaví, rasa a BMI

Úprava dávkování přípravku DUTREBIS na základě pohlaví, rasy ani BMI není nutná. V důsledku pohlaví, rasy ani indexu tělesné hmotnosti (BMI) nebyly u raltegraviru u dospělých žádné klinicky důležité rozdíly ve farmakokinetice.

Renální poškození

U subjektů s nedostatečností ledvin nebyla s přípravkem DUTREBIS provedena žádná studie. Doporučení jsou založena na dostupných údajích o jednotlivých složkách. Přípravek DUTREBIS se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu <50 ml/min. U pacientů s vyšší pravděpodobností snížení renálních funkcí je nutné renální funkce monitorovat. Pokud clearance kreatininu poklesne na <50 ml/min, je nutno přejít z přípravku DUTREBIS na režim podávání jednotlivých složek (lamivudinu a raltegraviru). Pokyny ohledně dávkování naleznete v souhrnech údajů o přípravcích obsahujících jednotlivé složky přípravku DUTREBIS. Jelikož míra, do které může být přípravek DUTREBIS dialyzovatelný, není známa, je nutno se podávání před dialýzou vyhnout (viz bod 4.2).

Farmakokinetické vlastnosti lamivudinu byly stanoveny u malé skupiny dospělých s poškozenou funkcí ledvin infikovaných HIV-1.

Expozice (AUC_{∞}), $C_{\max}$, a biologický poločas se zhoršujícími se renálními funkcemi (vyjádřeno jako clearance kreatininu) narůstaly. Zdánlivá celková perorální clearance (Cl/F) lamivudinu se se snižující se clearance kreatininu snižovala. Hodnota $T_{\max}$ nebyla renálními funkcemi významně ovlivněna.

U raltegraviru je renální vylučování nezměněného léčivého přípravku méně důležitou cestou eliminace. U dospělých pacientů s těžkou renální nedostatečností byla provedena farmakokinetická studie. Navíc byla renální nedostatečnost hodnocena ve složené farmakokinetické analýze. Mezi pacienty s těžkou renální nedostatečností a zdravými subjekty nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické rozdíly.

Porucha funkce jater

U subjektů s nedostatečností jater nebyly s přípravkem DUTREBIS provedeny žádné studie. Doporučení jsou založena na údajích dostupných pro jednotlivé složky. U pacientů s mírnou až středně těžkou nedostatečností jater není úprava dávkování přípravku DUTREBIS nutná.

Farmakokinetické vlastnosti lamivudinu byly stanoveny u dospělých s poruchou funkce jater. Farmakokinetické parametry nebyly zhoršením jaterních funkcí změněny; proto se u pacientů s poškozením jater úprava dávkování lamivudinu nevyžaduje. Bezpečnost a účinnost lamivudinu za přítomnosti dekompenzované choroby jater nebyla stanovena.

Raltegravir je eliminován především glukuronidací v játrech. U dospělých nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice mezi pacienty se středně závažnou jaterní nedostatečností a zdravými jedinci. Vliv závažné jaterní nedostatečnosti na farmakokinetiku raltegraviru nebyl hodnocen (viz body 4.2 a 4.4).

Farmakokinetika v těhotenství

Po perorálním podání byla farmakokinetika lamivudinu v pozdním těhotenství podobná farmakokinetice u netěhotných žen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S přípravkem DUTREBIS nebyly provedeny žádné studie na zvířatech. Následující údaje jsou založeny na zjištěních v samostatných studiích s jednotlivými složkami přípravku DUTREBIS (lamivudinem a raltegravirem).

V toxikologických studiích na zvířatech nebylo podání lamivudinu ve vysokých dávkách spojeno s podstatnou orgánovou toxicitou. Při nejvyšších dávkováních byly pozorovány nepříliš intenzivní účinky na indikátory hepatálních a renálních funkcí spolu s občasnou sníženou hmotností jater. K zaznamenaným klinicky relevantním účinkům patřil pokles počtu erytrocytů a neutropenie.

Neklinické toxikologické studie, včetně konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaném podání, genotoxicity, vývojové toxicity a juvenilní toxicity, byly s raltegravirem provedeny na myších, potkanech, psech a králících. Účinky při úrovni expozice, která dostatečně převyšuje úroveň klinické expozice, neukazují žádné zvláštní riziko pro člověka.

Mutagenita

Lamivudin nebyl mutagenní v testech na bakteriích, ale podobně jako mnohé jiné nukleosidové analogy vykázal mutagenní účinky *in vitro* v jednom cytogenetickém testu a v testu na lymfomu. *In vivo* nebyl lamivudin genotoxický ani v dávkách poskytujících plazmatické koncentrace 40krát až 50krát vyšší než předpokládané klinické plazmatické hladiny. Protože mutagenní působení lamivudinu *in vitro* nemohlo být potvrzeno testy *in vivo*, má se za to, že by lamivudin pro pacienty, kteří jsou jím léčeni, neměl představovat genotoxické riziko.

Studie transplacentární genotoxicity, která byla provedena na opicích, porovnávala samotný zidovudin s kombinací zidovudinu a lamivudinu v expozici ekvivalentní lidské. Studie prokázala, že plod vystavený *in utero* kombinaci nukleosidových analogů měl v stejné úrovni jejich včlenění do DNA mnohých fetálních orgánů, přičemž prokázala vyšší zkrácení telomer oproti expozici samotnému zidovudinu. Klinický význam těchto zjištění není znám.

V testech mikrobiální mutagenese *in vitro* (Amesův test), v alkalických elučních testech k detekci rozštěpení DNA *in vitro* a ve studiích chromozomálních aberace *in vivo* nebyly pozorovány žádné důkazy mutagenity nebo genotoxicity raltegraviru.

Karcinogenita

Výsledky dlouhodobých studií karcinogenity lamivudinu na potkanech a myších žádný karcinogenní potenciál relevantní pro lidi neprokázaly.

Studie kancerogenity raltegraviru na myších neprokázala žádný kancerogenní potenciál. Při nejvyšších dávkách, 400 mg/kg/den u samic a 250 mg/kg/den u samců, byla systémová expozice podobná systémové expozici při klinické dávce 400 mg dvakrát denně. U potkanů byly při dávkách 300 a 600 mg/kg/den u samic a 300 mg/kg/den u samců zjištěny tumory (skvamocelulární karcinom) nosu/nosohltanu. Tyto neoplazie mohly být důsledkem lokální depozice a/nebo aspirace léčiva na sliznici nosu/nosohltanu při podávání perorální sondou a následného chronického podráždění a zánětu; je pravděpodobné, že mají s ohledem na zamýšlené klinické použití omezenou relevanci. Při dávce bez pozorovatelných nežádoucích účinků (NOAEL, No Observable Adverse Effect Level) byla systémová expozice podobná systémové expozici při klinické dávce 400 mg dvakrát denně. Standardní studie genotoxicity hodnotící mutagenitu a klastrogenitu byly negativní.

Vývojová toxicita

Raltegravir nebyl ve studiích vývojové toxicity provedených na potkanech a králících teratogenní. Mírné zvýšení výskytu nadpočetných žeber bylo pozorováno u mláďat potkaních samic vystavených expozici raltegraviru v přibližně 4,4násobku lidské expozice při dávce 400 mg dvakrát denně na základě AUC_{0-24 hod}. Při 3,4násobku lidské expozice při dávce 400 mg dvakrát denně na základě AUC_{0-24 hod} nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj (viz bod 4.6). U králíků nebyla podobná zjištění zaznamenána.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hypromelóza, 2910

Kroskarmelóza sodná sůl

Monohydrát laktózy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnézium-stearát

Mikrokrystalická celulóza

Potahová vrstva

Hypromelóza

Monohydrát laktózy

Triacetin

Žlutý oxid železitý

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření léčivého přípravku je doba použitelnosti 30 dní, při teplotě do 30 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Ohledně podmínek uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) zapečetěná folií s dětským bezpečnostním uzávěrem (HDPE).

Velikost balení: 1 lahvička obsahující 60 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/995/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.>

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DUTREBIS 150 mg/300 mg potahované tablety
lamivudinum/raltegravirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 150 mg a raltegravirum 300 mg (ve formě draselné soli)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/995/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

DUTREBIS

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Štítek lahvičky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DUTREBIS 150 mg/300 mg potahované tablety
lamivudinum/raltegravirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 150 mg a raltegravirum 300 mg (ve formě draselné soli)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD + logo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/995/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

DUTREBIS 150 mg/300 mg potahované tablety lamivudinum/raltegravirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Jestliže jste rodičem dítěte užívajícího přípravek DUTREBIS, přečtěte si prosím pečlivě tuto informaci se svým dítětem.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek DUTREBIS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DUTREBIS užívat
3. Jak se přípravek DUTREBIS užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek DUTREBIS uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek DUTREBIS a k čemu se používá

Co je přípravek DUTREBIS

Přípravek DUTREBIS je antiretrovirový lék používaný k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV). Obsahuje léčivé látky lamivudin a raltegravir.

- lamivudin patří do skupiny léčiv nazývaných nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)
- raltegravir patří do skupiny léčiv nazývaných inhibitory přenosu řetězce integrázou HIV

K čemu se přípravek DUTREBIS používá

Přípravek DUTREBIS se používá k léčbě HIV (Human Immunodeficiency Virus – virus lidské imunodeficiency). HIV je virem, který způsobuje syndrom získané imunodeficiency (Acquired Immune Deficiency Syndrome - AIDS).

Přípravek DUTREBIS se v kombinaci s dalšími léky používá k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších, které váží nejméně 30 kg, kteří jsou postiženi infekcí HIV. Lékař předepsal přípravek DUTREBIS s cílem napomoci zvládat infekci HIV.

Jak přípravek DUTREBIS funguje

Pokud se používá s dalšími léky, může přípravek DUTREBIS:

- snížit množství HIV v krvi (to se nazývá „virová nálož“)
- zvýšit počty buněk CD4 (typ bílých krvinek, který hraje důležitou roli při uchovávání zdravého imunitního systému napomáhající boji s infekcemi).

Snížení množství HIV v krvi může zlepšit fungování imunitního systému. To znamená, že tělo může lépe bojovat s infekcemi.

Přípravek DUTREBIS rovněž napomáhá zastavit tvorbu enzymu nazývaného „HIV integráza“. Tento enzym HIV potřebuje k tvorbě dalších virů.

Přípravek DUTREBIS infekci HIV nevyléčí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DUTREBIS užívat

Neužívejte přípravek DUTREBIS:

- jestliže jste alergický(á) na lamivudin, raltegravir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než začnete přípravek DUTREBIS užívat, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Nezapomínejte, že přípravek DUTREBIS infekci HIV nevyлéčí. To znamená, že stále můžete být postihováni infekcemi nebo jinými nemocemi souvisejícími s HIV, pokud nebudete přípravek DUTREBIS užívat podle pokynů lékaře.

Předtím, než začnete přípravek DUTREBIS užívat, se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- máte v anamnéze deprese nebo psychiatrické onemocnění. Deprese, včetně sebevražedných myšlenek a jednání, byly hlášeny u některých pacientů užívajících raltegravir (jedno z léčiv v přípravku DUTREBIS), zejména u pacientů s depresemi nebo psychiatrickým onemocněním v anamnéze.
- máte problémy s ledvinami – Váš lékař se může rozhodnout, že změní dávku tak, že bude používat léčiva z přípravku DUTREBIS odděleně.
- jste v minulosti měl(a) problémy s játry, včetně hepatitidy B nebo C. Váš lékař může předtím, než rozhodne, zda můžete tento lék užívat, vyhodnotit závažnost choroby jater. Přípravek DUTREBIS nevysazujte bez rady se svým lékařem.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se předtím, než začnete přípravek DUTREBIS užívat, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přenos HIV na jiné lidi

Infekce HIV se rozšiřuje kontaktem s krví nebo pohlavním stykem s osobou s HIV. Během užívání tohoto léku stále můžete přenášet HIV na jiné lidi, i když toto riziko je účinnou léčbou sníženo. Opatření potřebná k tomu, aby se zabránilo infikování jiných lidí, proberte se svým lékařem.

Sledování nežádoucích účinků

Přípravek DUTREBIS může vyvolat nežádoucí účinky, o kterých musíte informovat svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru. Více informací o nežádoucích účincích naleznete v bodě 4.

Koží problémy

Pokud se u Vás objeví vyrážka, bezodkladně se obraťte na svého lékaře. U některých pacientů užívajících raltegravir (jedno z léčiv obsažených v přípravku DUTREBIS) byly hlášeny těžké a život ohrožující kožní reakce a alergické reakce.

Svalové problémy

Pokud se u Vás během užívání tohoto přípravku objeví nevysvětlitelná bolest, napětí nebo slabost svalů, obraťte se na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Infekce

Иhned se obraťte na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete jakýchkoli příznaků infekce, jako je:

- horečka a/nebo pocit nemoci.

U některých pacientů s pokročilou infekcí HIV a s oportunními infekcemi v anamnéze se po zahájení léčby infekce HIV mohou objevit známý a příznaky zánětu z předchozí infekce. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi těla, což mu umožňuje bojovat s infekcemi, které mohly být přítomny bez zjevných příznaků.

Kromě oportunních infekcí se po zahájení užívání léků k léčbě infekce HIV mohou rovněž objevit autoimunitní poruchy (stav, který nastává, když imunitní systém napadne zdravou tělesnou tkáň). Autoimunitní poruchy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Ihned se obraťte na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete jakýchkoli příznaků infekce nebo jiných příznaků, jako je:

- svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita.

Laktátová acidóza

U některých lidí, kteří užívají přípravek DUTREBIS, nebo podobné léky, se může objevit nežádoucí účinek nazývaný „laktátová acidóza“ a otok jater. Laktátová acidóza je způsobena hromaděním kyseliny mléčné v těle. Vyskytuje se vzácně (může postihnout až 1 z 1 000 lidí) a pokud k ní dojde, objeví se obvykle po několika měsících léčby. Může být život ohrožující a způsobuje selhání vnitřních orgánů.

- Laktátová acidóza je pravděpodobnější u lidí, kteří mají problémy s játry nebo u lidí se silnou nadváhou, zvláště u žen.

Během léčby Vás bude lékař kontrolovat s ohledem na známky laktátové acidózy.

Svého lékaře ihned informujte, pokud máte kteroukoli z následujících známek laktátové acidózy nebo jakékoli jiné příznaky, které Vám dělají starosti:

- hluboké, zrychlené, obtížné dýchání, pocit malátnosti, netečnosti nebo slabost v rukou nebo nohou, pocit nevolnosti nebo nevolnost (nauzea nebo zvracení), bolesti žaludku.

Kostní problémy

U některých lidí, kteří užívají léčbu proti HIV, se může vyvinout kostní nemoc zvaná osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené ztrátou zásobování kosti krví). Bude to s větší pravděpodobností u dlouhodobé léčby HIV, závažnějšího poškození imunitního systému, nadváhy, nebo při užívání alkoholu nebo jiných léků zvaných kortikosteroidy.

Pokud zaznamenáte kteroukoli ze známek osteonekrózy, informujte to svého lékaře:

- ztuhlost a bolesti kloubů (zvláště kyčelního, kolenního a ramenního) a potíže s pohybem.

Změny tvaru těla

Pokud si všimnete jakýchkoli změn ve tvaru těla, obraťte se na svého lékaře. Lidé užívající antiretrovirové léky mohou na svém těle sledovat změny tvaru. Ty jsou způsobeny změnami v rozložení tuku:

- tuk se může ztrácet z nohou, rukou nebo obličeje; nadbytečný tuk se může hromadit kolem břicha, prsou nebo vnitřních orgánů, na šíji se mohou objevit tukové hroudry (někdy nazývané buvolí hrb). Příčina těchto změn není dosud známa ani to, zda mají nějaké dlouhodobé účinky.

U některých lidí užívajících přípravek DUTREBIS nebo jiné antiretrovirové léky se mohou objevit další účinky, které se ukáží v krevních testech:

- zvýšené hladiny kyseliny mléčné v krvi, což může vzácně vést k laktátové acidóze; zvýšené hladiny cukru a tuků (triglyceridů a cholesterolu) v krvi; rezistence na inzulin (takže pokud jste diabetik/diabetička, může být ke zvládnutí krevního cukru nutné změnit dávku inzulinu).

Děti a dospívající

Přípravek DUTREBIS není určen pro podávání dětem mladším 6 let věku.

Další léčivé přípravky a přípravek DUTREBIS

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To proto, že přípravek DUTREBIS se může s jinými léky vzájemně ovlivňovat.

Přípravek DUTREBIS se s následujícími léky nesmí používat. Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo možná budete užívat:

- léky obsahující lamivudin - používá se k léčení HIV nebo hepatitidy B
- léky obsahující raltegravair nebo emtricitabin - používá se k léčení HIV
- vysoké dávky kotrimoxazolu - používá se k léčení infekcí
- trimethoprim - používá se k léčení infekcí
- interferony používané s ribavirinem nebo bez něj - používá se k léčení hepatitidy

- kladribin - používá se k léčení trichocelulární leukemie.
- antacida obsahující hliník a/nebo hořčík - používají se na pálení žáhy. Poradte se se svým lékařem o jiných lécích, které byste mohl(a) místo nich užívat.
- rifampicin - používá se k léčení některých infekcí, jako je tuberkulóza. Rifampicin může snižovat hladiny raltegraviru (to je jedno z léčiv obsažených v přípravku DUTREBIS). Pokud užíváte rifampicin, může se Váš lékař rozhodnout, že změní dávku tím, že budete léčiva obsažená v přípravku DUTREBIS užívat zvlášť.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Přípravek DUTREBIS se v těhotenství nedoporučuje.
- Ženy s HIV nesmějí své děti kojit, protože by se mohly z mléka nakazit HIV. O nejlepším způsobu krmení svého dítěte se poraďte se svým lékařem.

Pokud jste těhotná nebo pokud kojíte, poraďte se předtím, než začnete užívat jakýkoli léčivý přípravek, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud po užití tohoto přípravku pociťujete točení hlavy, neobsluhujte stroje, neřídte ani nejezděte na kole.

Přípravek DUTREBIS potahované tablety obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek DUTREBIS užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Přípravek DUTREBIS se musí užívat v kombinaci s dalšími léky proti HIV.

Kolik přípravku se užívá

Dospělí, děti a dospívající

Doporučená dávka je 1 tableta dvakrát denně.

Jak se přípravek užívá

- Tabletou polykejte celou (nedrťte ji ani ji nežvýkejte).
- Tento přípravek lze užívat s jídlem nebo bez jídla, ani se nemusí zapíjet.

Jestliže jste užil(a) více přípravku DUTREBIS, než jste měl(a)

Neužívejte více tablet, než Vám lékař doporučil. Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek DUTREBIS

- Jestliže zapomenete užít dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete. Pokud si všimnete během 6 hodin, musíte si vzít tabletu ihned. Pokud si všimnete po 6 hodinách, tabletu vynechte a vezměte si další dávky jako obvykle.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek DUTREBIS

Je důležité, abyste přípravek DUTREBIS užíval(a) přesně podle pokynů Vašeho lékaře. Přípravek užívat nepřestávejte, protože:

- je velmi důležité, abyste všechny léky proti HIV užíval(a) podle předpisu a ve správnou denní dobu. To pomůže jejich lepšímu fungování. Rovněž to snižuje pravděpodobnost, že Vaše léky přestanou být schopny bojovat proti HIV (rovněž se to nazývá „léková rezistence“).

- pokud Vám přípravek DUTREBIS začne docházet, obstarajte si od lékaře nebo lékárníka další. To proto, že je velmi důležité, abyste nebyl(a) bez léku, a to ani po krátkou dobu. Během krátké přestávky v užívání léku se může množství viru v krvi zvýšit. To může znamenat, že virus HIV si bude vyvíjet proti přípravku DUTREBIS odolnost a bude obtížnější jej léčit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek DUTREBIS obsahuje dvě léčiva: lamivudin a raltegravir. Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky těchto dvou jednotlivých léčiv obsažených v přípravku DUTREBIS.

Závažné nežádoucí účinky

Okamžitě navštivte lékaře, pokud si všimnete čehokoli z následujícího:

Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- herpetické infekce, včetně pásového oparu
- anémie, včetně anémie v důsledku nedostatku železa
- známky a příznaky infekce nebo zánětu
- duševní porucha
- sebevražedný úmysl nebo pokus
- zánět žaludku
- zánět jater (hepatitida); Pokud hepatitida způsobuje příznaky, zahrnují: bolest břicha, nevolnost a zvracení; nepřítomnost hladu; žloutenku, což je když kůže nebo bílá část oka zežloutne.
- selhání jater (játra přestanou fungovat, což může způsobit silné krvácení, otok a problémy s dýcháním)
- alergická vyrážka (zahrnující červené pupínky nebo skvrny, někdy s puchýři a otokem kůže)
- jisté druhy problémů s ledvinami, zahrnující stavy, kdy ledviny ztratí schopnost odstraňovat odpadní látky a přebytečnou vodu z krevního oběhu. Jak se odpad a tekutiny hromadí, ovlivňuje ostatní tělesné systémy, což může potenciálně vést ke komplikacím
- užití léků ve větších množstvích, než se doporučuje

Tyto nežádoucí účinky jsou vzácné (může postihnout až 1 z 1 000 lidí)

- laktátová acidóza – známky zahrnují hluboké, zrychlené, obtížné dýchání, pocit malátnosti, netečnosti nebo slabost v rukou nebo nohou, pocit nevolnosti nebo nevolnost (nauzea nebo zvracení), bolesti žaludku.

Pokud Vás postihne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, ihned navštivte lékaře.

Další nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- bolesti hlavy; pocit točení hlavy
- pocit nevolnosti nebo nevolnost (nauzea nebo zvracení), průjem, bolesti žaludku
- pocit únavy, nedostatek energie, potíže se spánkem (nespavost)
- horečka, celkový pocit nemoci
- bolesti svalů a nepříjemné pocity ve svalech, bolesti kloubů
- kašel, podrážděný nos nebo výtok z nosu
- vyrážka, vypadávání vlasů (alopecie)
- snížení chuti k jídlu
- abnormální sny; noční můry; abnormální chování; pocit hlubokého smutku a bezcennosti

- pocit otáčení
- nadýmání; nadměrná tvorba plynu v žaludku nebo střevech; poruchy trávení; říhání
- vyrážka (častěji, než při používání v kombinaci s darunavirem)
- zvýšené hodnoty krevních jaterních testů; abnormální hodnoty bílých krvinek; zvýšení hladin tuků v krvi (jako jsou cholesterol a triglyceridy); zvýšení hladin enzymů ze slinných žláz nebo slinivky břišní

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- infekce vlasových kořínek; chřipka; virové kožní infekce; infekce horních cest dýchacích (jako je zánět nosní dutiny nebo dutin umístěných v okolí nosu; běžné nachlazení); infekce mizních uzlin (žláza v krku, podpaží nebo tříslu)
- bradavice
- nízké počty bílých krvinek, které bojují proti infekci; bolestivé nebo oteklé uzliny (mizní uzliny) na krku, v podpaží a v třísech
- alergická reakce;
- zvýšení chuti k jídlu; cukrovka; vysoké hladiny cukru v krvi; nadměrná žízeň; silný úbytek na váze; porucha tělesného tuku
- pocit úzkosti; pocit zmatenosti; depresivní nálada; změny nálady; panická ataka
- ztráta paměti; bolesti v rukou v důsledku utlačení nervů; poruchy pozornosti; točení hlavy při rychlých změnách postavení; abnormální vnímání chuti; zvýšená spavost; nedostatek energie; zapomnětlivost; migrenózní bolesti hlavy; snížené hmatové vnímání, necitlivost nebo slabost v pažích a/nebo nohou; brnění; ospalost; tenzní bolesti hlavy; třesy; nízká kvalita spánku
- poruchy vidění
- hučení, syčení, pískání, zvonění nebo jiné trvalé zvuky v uších
- bušení srdce; zpomalený tep; zrychlený nebo nepravidelný tep
- nával horka; vysoký krevní tlak
- ostrý, chraplavý nebo nepřírozený hlas; krvácení z nosu; ucpaný nos
- bolesti v horní části břicha; nepříjemné pocity v konečníku; zácpa; sucho v ústech; pálení žáhy; bolesti při polykání; zánět slinivky břišní (pankreatitida); vředy nebo boláky v žaludku nebo horní části střeva; krvácení z konečníku; nepříjemné pocity v žaludku; zánět dásní; oteklý, červený, bolestivý jazyk
- hromadění tuku v játrech
- akné; neobvyklé vypadávání nebo zeslabení vlasů; zarudnutí kůže; neobvyklé rozložení tuku na těle, to může zahrnovat úbytek tuku z nohou, paží a obličeje a přírůstek tuku na břiše; nadměrné pocení; noční pocení; zesílení a svědění kůže v důsledku opakovaného škrábání; kožní leze; suchá kůže
- bolesti zad; bolesti kostí/svalů; napětí nebo slabost svalů; bolesti šíje; bolesti v pažích nebo nohách; zánět šlach; snížené množství minerálů v kostech
- ledvinové kameny; noční močení; ledvinová cysta
- erektilní dysfunkce; zvětšení prsů u mužů; menopauzální příznaky
- nepříjemné pocity na hrudi; zimnice; otok obličeje; pocit nervozity; hrb na šíji; otok rukou, kotníků nebo nohou; bolesti
- krevní testy ukazující snížení počtu krevních destiček v krvi (druh buněk, které napomáhají srážení krve); krevní testy ukazující snížené funkce ledvin; zvýšení svalového enzymu v krvi; přítomnost cukru v moči; přítomnost červených krvinek v moči; přibývání na váze; zvětšení obvodu v pase; snížení krevního proteinu (albuminu); prodloužení doby srážení krve; krevní testy ukazující snížené počty červených krvinek (anemie)

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)

- závažná alergická reakce způsobující otok obličeje, jazyka nebo hrdla, která může vyvolat potíže s polykáním nebo dýcháním
- rozpad svalové tkáně
- problémy s játry, jako je zežloutnutí kůže nebo bělma očí, oteklá nebo ztučněná játra

- krevní testy ukazující zvýšení enzymu nazývaného amyláza

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí)

- krevní test ukazující selhání kostní dřeně při tvorbě nových červených krvinek (čistá aplázie červených krvinek)

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

- hyperaktivita

Během léčby raltegravirem byly hlášeny bolesti, napětí nebo slabost svalů.

Pacienti s HIV mají vyšší riziko rozvoje rakoviny než pacienti bez tohoto onemocnění. V klinických studiích byl počet HIV pacientů užívajících raltegravir, u kterých se rozvinula rakovina podobný počtu pacientů užívajících jiné léky na HIV.

Pokud Vás postihne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek DUTREBIS uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek DUTREBIS obsahuje

- Léčivými látkami jsou lamivudinum a raltegravirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 150 mg a raltegravirum 300 mg (ve formě draselné soli).
- Dalšími složkami jsou: hypromelosa (2910), kroskarmelosa sodná sůl, monohydrát laktosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát a mikrokrytalická celulóza. Potah tablety dále obsahuje hypromelosu, monohydrát laktosy, triacetin, žlutý oxid železitý, hlinitý lak indigokarmínu (E132), oxid titaničitý.

Jak přípravek DUTREBIS vypadá a co obsahuje toto balení

Potahovaná tableta je oválná, zelená, na jedné straně označená „144“. K dispozici je jedna velikost balení: 1 lahvička se 60 tabletami.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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 39917558)
malta_info@merck.com

DK

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

NL

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

DE

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

NO

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

EE

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

AT

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

EL

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

PL

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

ES

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

PT

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

FR

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

RO

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

HR

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
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: +354 535 7000

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

LV

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@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.: +421 2 58282010
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) 992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky [http:// www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).