

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DUTREBIS 150 mg /300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg lamivudin og 300 mg raltegravir (som kalium).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 39,70 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Grøn, oval tablet præget med ”144” på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

DUTREBIS er, i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, indiceret til behandling af infektion med humant immundefekt-virus (hiv-1) hos voksne, unge og børn fra 6 år, som vejer mindst 30 kg uden nuværende eller tidligere tegn på virusresistens over for antivirale lægemidler af ITI- (hiv-integrasehæmmer af genoverførsel) og NRTI-klasserne (nukleosid revers transkriptasehæmmer) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

DUTREBIS skal anvendes i kombination med anden aktiv antiretroviral behandling (ART) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Voksne, unge og børn (fra 6-11 år og med en vægt på mindst 30 kg)

Den anbefalede dosering er en tablet (150 mg lamivudin/300 mg raltegravir) to gange dagligt.

Raltegravir fås også som tyggetablet til børn, der vejer mindst 11 kg, og som granulat til oral suspension til småbørn og småbørn fra 4-ugers alderen, der vejer mindst 3 kg og under 20 kg. Se produktresuméerne for tyggetabletten og granulatet til oral suspension for yderligere oplysninger om dosering.

Lamivudin fås også som oral opløsning til børn over 3 måneder, som vejer under 14 kg eller til patienter, som ikke kan sluge tabletter.

Maksimal dosis er en tablet to gange dagligt.

Anbefaling vedrørende glemte doser

Hvis DUTREBIS er glemt inden for 6 timer af det tidspunkt, hvor det normalt bliver taget, skal patienten informeres om at tage den ordinerede dosis DUTREBIS så snart som muligt. Hvis dette først bemærkes

senere end 6 timer efter det tidspunkt, hvor det normalt tages, skal den glemte dosis ikke tages, og patienten skal genoptage den sædvanlige doseringsplan.

Ældre

Der foreligger kun begrænset information om brugen af lamivudin og raltegravir til ældre patienter (se pkt. 5.2). DUTREBIS bør derfor anvendes med forsigtighed til denne population. Da lamivudin hovedsageligt udskilles via nyrerne, og ældre har større sandsynlighed for at have nedsat nyrefunktion, skal nyrefunktionen monitoreres. Nedsat nyrefunktion kan gøre det nødvendigt at ændre behandling med DUTREBIS til et behandlingsregime opdelt på enkeltkomponenterne (lamivudin og raltegravir). Se produktresuméerne for de enkelte komponenter i DUTREBIS for oplysninger om dosering.

Nedsat nyrefunktion

DUTREBIS bør ikke gives til patienter med en kreatininclearance på <50 ml/min. Nyrefunktionen skal monitoreres hos patienter med sandsynlighed for nedsat nyrefunktion. Hvis kreatininclearance falder til <50 ml/min, skal behandling med DUTREBIS ændres til et regime opdelt på enkeltkomponenterne (lamivudin og raltegravir). Se produktresuméerne for de enkelte komponenter i DUTREBIS for oplysninger om dosering. Da det ikke er kendt, i hvor høj grad DUTREBIS er dialyserbart, frarådes dosering før dialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af DUTREBIS er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hverken lamivudins eller raltegravirs sikkerhed og virkning er klarlagt hos patienter med svær underliggende leversygdom. Derfor skal DUTREBIS anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

DUTREBIS bør ikke anvendes til børn under 6 år. Dosering til børn, der er under 6 år eller vejer under 30 kg, kræver vægtbaseret dosisjustering af de enkelte komponenter i DUTREBIS. Se SmPCet for de enkelte komponenter i DUTREBIS for oplysninger om dosering. Tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Administration

Oral anvendelse.

DUTREBIS tabletterne kan administreres med eller uden samtidigt fødeindtag.

Tabletterne skal synkes hele og må ikke knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

DUTREBIS bør ikke gives som monoterapi.

Depression

Der er rapporteret om depression, herunder selvmordstanker og -adfærd, med raltegravir, især hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen. Forsigtighed bør udvises, når DUTREBIS administreres hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen.

Nedsat nyrefunktion

DUTREBIS bør ikke gives til patienter med kreatininclearance på <50 ml/min. Nyrefunktionen skal monitoreres hos patienter med sandsynlighed for nedsat nyrefunktion. Hvis kreatininclearance falder til <50 ml/min, skal behandling med DUTREBIS ændres til et behandlingsregime opdelt på enkeltkomponenterne (lamivudin og raltegravir) (se pkt. 4.2). Se produktresuméerne for de enkelte komponenter i DUTREBIS for oplysninger om dosering.

Opportunistiske infektioner

Patienter, der får lamivudin eller anden ART, kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer til hiv-infektion, og de bør derfor forblive under tæt klinisk observation af læger, der har erfaring med behandling af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Overførsel af hiv

Patienterne bør oplyses om, at den nuværende antiretrovirale behandling ikke helbreder hiv, og at det ikke er påvist at behandlingen udelukker risikoen for overførsel af hiv til andre ved kontakt via blod. Selvom det er påvist, at effektiv viral suppression med antiretroviral behandling reducerer risikoen for seksuel overførsel væsentligt, kan en residual risiko ikke udelukkes. Forholdsregler til forebyggelse af overførsel skal tages i overensstemmelse med de nationale retningslinjer.

Virologisk svigt og udvikling af resistens

Der er set betydelig inter- og intra-individuel variabilitet i raltegravirs farmakokinetik (se pkt. 4.5 og 5.2).

Raltegravir har en relativt lav genetisk barriere mod resistens. Derfor bør DUTREBIS, når det er muligt, administreres sammen med et andet aktivt ART for at minimere et potentielt for virologisk svigt og udvikling af resistens (se pkt. 5.1).

Pankreatitis

Der er sjældent forekommet tilfælde af pankreatitis med lamivudin. Det er dog ikke klart, om disse tilfælde skyldtes ART eller den underliggende hiv-sygdom. Behandling med DUTREBIS skal straks stoppes, hvis kliniske tegn, symptomer eller unormale laboratorieprøver, som tyder på pankreatitis, forekommer.

Laktatacidose

Der er rapporteret om laktatacidose, som normalt associeres med hepatomegali og hepatisk steatose, ved brugen af nukleoside revers-transkriptasehæmmere (NRTier), såsom lamivudin. Tidlige symptomer (symptomatisk hyperlaktatæmi) omfatter godartede fordøjelsessymptomer (kvalme, opkastning og mavesmerter), uspecifik utilpashed, manglende appetit, vægttab, luftvejssymptomer (hurtig og/eller dyb vejrtrækning) eller neurologiske symptomer (herunder motorisk svækkelse).

Laktatacidose har høj dødelighed og associeres med pankreatitis, leversvigt eller nyresvigt.

Laktatacidose forekom generelt efter få eller flere måneders behandling.

Behandling med NRTier skal seponeres ved symptomatisk hyperlaktatæmi og metabolisk acidose/laktatacidose, progressiv hepatomegali eller hurtigt stigende aminotransferaseniveauer.

Forsigtighed bør udvises ved administration af NRTier til alle patienter (især overvægtige kvinder) med hepatomegali, hepatitis eller andre kendte risikofaktorer for leversygdom og hepatisk steatose (herunder visse lægemidler og alkohol). Patienter der samtidigt er inficeret med hepatitis-C og bliver behandlet med alfainterferon og ribavirin kan udgøre en særlig risiko.

Patienter med øget risiko skal følges tæt.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af DUTREBIS er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hverken lamivudins eller raltegravirs sikkerhed og virkning er klarlagt hos patienter med svær underliggende leversygdom. Derfor skal DUTREBIS anvendes med forsigtighed hos patienter med svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med eksisterende leverdysfunktion, herunder kronisk hepatitis, har øget hyppighed af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART) og bør monitoreres i henhold til gældende praksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdommen hos disse patienter, bør det overvejes at afbryde eller stoppe behandlingen.

Patienter med hiv og samtidig hepatitis B eller C

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som bliver behandlet med ART, har øget risiko for svære og potentielt letale leverbivirkninger. Lægen henvises til aktuelle retningslinjer for hiv-behandling for optimal behandling af hiv-infektion hos patienter, der samtidigt er inficeret med HBV. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C henvises også til den relevante produktinformation for disse lægemidler. Hvis DUTREBIS seponeres hos patienter, der samtidigt er inficeret med hepatitis B-virus, anbefales periodisk monitorering af leverfunktionsprøver og markører for HBV-replikation, da seponering af lamivudin kan medføre en akut forværring af hepatitis.

Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (inklusive kortikosteroid anvendelse, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere *body mass index* (BMI)), er tilfælde af osteonekrose blevet observeret især blandt patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for CART. Patienterne bør tilrådes at søge lægehjælp ved ledsmerter, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

Lipodystrofi

Antiretroviral kombinationsbehandling er hos hiv-patienter blevet associeret med omfordeling af kropsfedt (lipodystrofi). Langtidskonsekvenserne heraf er i øjeblikket ukendte. Kendskabet til virkningsmekanismen er ufuldstændigt. Det antages, at der er en forbindelse mellem visceral lipomatose og proteasehæmmere (PI'er) samt lipoatrofi og NRTI'er. En højere risiko for lipodystrofi er blevet sat i forbindelse med individuelle faktorer som højere alder, og med lægemiddelrelaterede faktorer som længere antiretroviral behandlingstid og ledsagende metaboliske forstyrrelser. Den kliniske undersøgelse bør inkludere evaluering af fysiske tegn på omfordeling af fedt. Måling af faste-serumlipider og blodglucose bør overvejes. Lipidforstyrrelser bør behandles i henhold til klinisk praksis (se pkt. 4.8).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion mod asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomerne. Typisk observeres sådanne reaktioner inden for de første uger eller måneder efter initiering af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *pneumocystis carinii*. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling initieres efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom) er også rapporteret i forbindelse med immunreakivering. Udbrudstidspunkter er dog mere variabelt og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Mitokondriel dysfunktion

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere forårsager skade på mitokondriernes varierende udstrækning. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative småbørn, som har været eksponeret for nukleosid revers-transkriptasehæmmere *in utero* og/eller efter fødslen. De hyppigst indrapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Disse hændelser er ofte forbigående. Der er rapporteret om senreaktioner i form af neurologiske forstyrrelser (hypertoni, kramper, usædvanlig opførsel). Det er ukendt, om disse neurologiske forstyrrelser er forbigående eller vedvarende. Børn, som før fødslen har været eksponeret for nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere, også hiv-negative børn, bør følges og monitoreres klinisk og undersøges grundigt for mulig mitokondriel dysfunktion i tilfælde af tegn og symptomer herpå.

Myopati og rhabdomyolyse

Myopati og rhabdomyolyse har været rapporteret ved brugen af raltegravir. DUTREBIS skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft myopati eller rhabdomyolyse eller er prædisponerede herfor, inklusive andre lægemidler associeret med disse tilstande (se pkt. 4.8).

Samtidig administration af andre lægemidler

DUTREBIS må ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin, raltegravir eller lægemidler, der indeholder emtricitabin.

Kombinationen af lamivudin og cladribin frarådes (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af raltegravir og aluminium og magnesiumholdige antacida reducerede raltegravirs plasmakonzentration. Samtidig administration af DUTREBIS og aluminium og/eller magnesiumholdige antacida frarådes (se pkt. 4.5).

DUTREBIS bør ikke administreres sammen med rifampicin på grund af nedsat raltegravirplasmakonzentration (se pkt. 4.5); det er ukendt, om raltegravirs virkning påvirkes. Hvis administration af rifampicin ikke kan undgås, skal DUTREBIS ændres til et behandlingsregime opdelt på enkeltkomponenterne (lamivudin og raltegravir). Se produktresuméet for de enkelte komponenter i DUTREBIS for oplysninger om dosering.

Desuden skal der udvises forsigtighed ved samtidig administration af DUTREBIS og andre stærke inducere af uridindiphosphat glucuronyltransferase (UGT) 1A1.

Alvorlige hud- og overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige, potentielt livstruende og letale hudreaktioner, herunder tilfælde af Steven Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er rapporteret hos patienter, der tager raltegravir, i de fleste tilfælde sammen med andre lægemidler associeret med disse reaktioner. Der er også rapporteret om overfølsomhedsreaktioner, som var karakteriseret ved udslæt, konstitutionelle find og nogle gange organ dysfunktion inklusive leversvigt. DUTREBIS og andre mistænkte lægemidler skal seponeres omgående, hvis der opstår tegn eller symptomer på alvorlige hud- eller overfølsomhedsreaktioner (inklusive, men ikke begrænset til, alvorligt udslæt eller udslæt med feber, generel utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blærer, sår i munden, konjunktivitis, ansigtssødem, hepatitis, eosinofili, angioødem). Klinisk status inklusive leveraminotransferaser skal monitoreres og hensigtsmæssig behandling initieres. Forhalet seponering af DUTREBIS eller andre mistænkte lægemidler efter optræden af alvorligt udslæt kan resultere i en livstruende reaktion.

Udslæt

Udslæt forekom hyppigere hos behandlingserfaringe patienter, der fik behandlingsregimer bestående af raltegravir og darunavir, end hos patienter, der fik raltegravir uden darunavir eller darunavir uden raltegravir (se pkt. 4.8).

Lactose

DUTREBIS filmovertukne tabletter indeholder lactose. Patienter med sjældne, arvelige sygdomme som galactose-intolerance, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose-galactose malabsorptionsyndrom må ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da DUTREBIS indeholder lamivudin og raltegravir, kan alle interaktioner identificeret for et af disse lægemidler, forekomme med DUTREBIS. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Lamivudins metabolisme involverer ikke CYP3A, hvilket gør interaktioner med lægemidler, der metaboliseres af dette system (fx P1er), usandsynlige.

In vitro studier indikerer, at raltegravir ikke er et substrat for cytokrom P450 (CYP) enzymer, ikke hæmmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A, ikke inducerer CYP3A4 og ikke hæmmer P-glycoproteinmedieret transport. På baggrund af disse data forventes raltegravir ikke at påvirke de lægemidlers farmakokinetik, som er substrater for disse enzymer eller P-glycoprotein.

Lamivudin elimineres hovedsageligt ved aktiv renal sekretion via det organiske kationiske transportsystem. Muligheden for interaktioner med andre samtidigt administrerede lægemidler bør overvejes, særligt hvis disses udskillelse primært sker ved aktiv renal sekretion via det organiske kationiske transportsystem, fx trimethoprim. Andre lægemidler (fx ranitidin, cimetidin) udskilles kun

delvist ved denne mekanisme og har vist sig ikke at interagere med lamivudin. NRTI'erne (fx didanosin, zidovudin) elimineres ikke ved denne mekanisme og vil sandsynligvis ikke interagere med lamivudin.

Baseret på *in vitro*- og *in vivo*-studier elimineres raltegravir hovedsageligt ved metabolisme via UGT1A1-medieret glucuronidering.

Selvom *in vitro*-studier indikerede, at raltegravir ikke er en hæmmer af UDP-glucuronosyltransferaserne (UGT'er) 1A1 og 2B7, har ét klinisk studie vist, at nogen hæmning af UGT1A1 kan forekomme *in vivo* baseret på virkninger, der er observeret ved bilirubinglucuronidering. Effekten er dog af en størrelsesorden, så det ikke er sandsynligt, at det medfører klinisk betydningsfulde lægemiddelinteraktioner.

Der er observeret betydelig inter- og intra-individuel variabilitet i raltegravirs farmakokinetik. Følgende informationer om lægemiddelinteraktioner er baseret på geometriske middelværdier, så effekter for den enkelte patient kan ikke forudsiges præcist.

I et interaktionsstudie med DUTREBIS og etravirin var der, med hensyn til raltegravir, ingen klinisk lægemiddelinteraktion af betydning mellem raltegravir og etravirin. Dosisjustering er ikke nødvendig, når disse lægemidler gives samtidigt.

Administration af trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg resulterede i en stigning på 40 % i lamivudineksponering på grund af trimethoprimkomponenten; sulfamethoxazolkomponenten interagerede ikke. Men medmindre patienten har nedsat nyrefunktion, er dosisjustering ikke nødvendig for DUTREBIS (se pkt. 4.2). Lamivudin har ingen indvirkning på trimethoprim eller sulfamethoxazols farmakokinetik. Når samtidig administration af DUTREBIS er indberet, skal patienterne monitoreres klinisk. Samtidig administration af DUTREBIS og høje doser af co-trimoxazol til behandling af pneumoni forårsaget af *pneumocystis carinii* og toksoplasmose frarådes.

For zidovudin er der set en beskeden stigning i C_{max} (23 %), når det blev givet sammen med lamivudin, men den samlede eksponering (AUC) ændredes ikke signifikant. Zidovudin har ingen indvirkning på lamivudins farmakokinetik (se pkt. 5.2).

In vitro hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin. Derfor frarådes samtidig brug af DUTREBIS og cladribin (se pkt. 4.4).

I interaktionsstudier havde raltegravir ingen klinisk betydningsfuld virkning på farmakokinetikken for etravirin, maraviroc, tenofovir, hormonal kontraception, methadon, midazolam eller boceprevir.

I nogle studier medførte samtidig administration af raltegravir og darunavir en beskeden stigning i darunavirs plasmakoncentration; mekanismen bag denne virkning er ukendt. Raltegravirs indvirkning på darunavirs plasmakoncentration synes dog ikke at være af klinisk betydning.

DUTREBIS bør ikke anvendes ved samtidig administration af rifampicin. Rifampicin reducerer raltegravirs plasmakoncentration; indvirkningen på raltegravirs virkning er ukendt. Hvis samtidig administration med rifampicin er uundgåelig, kan DUTREBIS ændres til et behandlingsregime opdelt på enkeltkomponenterne (lamivudin og raltegravir). Se produktresuméet for de enkelte komponenter i DUTREBIS for oplysninger vedrørende dosering. Forudsat at raltegravir primært metaboliseres via UGT1A1, bør der udvises forsigtighed, når DUTREBIS administreres sammen med andre stærke inducere af UGT1A1. Indvirkningen af andre stærke inducere af lægemiddelmetaboliserende enzymer, såsom phenytoin og phenobarbital, på UGT1A1 er ukendt. Mindre potente inducere (fx efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoider, perikon, pioglitazon) kan anvendes sammen med DUTREBIS.

Administration af DUTREBIS sammen med lægemidler, der er kendt som potente UGT1A1-hæmmere (fx atazanavir), kan øge raltegravirs plasmakoncentrationer. Mindre potente UGT1A1-hæmmere (fx

indinavir, saquinavir) kan også øge raltegravirs plasmakonzentration, men i mindre grad end atazanavir. Desuden kan tenofovir øge raltegravirs plasmakonzentrationer, men mekanismen bag denne effekt er ukendt (se tabel 1). En stor del af patienterne i de kliniske studier fik atazanavir og/eller tenofovir, og begge lægemidler medførte stigning i raltegravirs plasmakonzentrationer i de optimerede baggrundsregimer. Den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos patienter, som fik atazanavir og/eller tenofovir, var sædvanligvis den samme som sikkerhedsprofilen hos de patienter, der ikke fik disse lægemidler. Dosisjustering af DUTREBIS er derfor ikke nødvendig.

Samtidig administration af DUTREBIS og antacida, der indeholder divalente metalkationer, kan reducere absorptionen af raltegravir på grund af chelation, hvilket medfører et fald i raltegravirs plasmakonzentration. Indtagelse af aluminium og/eller magnesiumholdige antacida inden for 6 timer efter administration af raltegravir reducerede raltegravirs plasmakonzentration væsentligt. Administration af DUTREBIS sammen med aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida frarådes derfor. Samtidig administration af raltegravir og et calciumcarbonatholdigt antacidum reducerede raltegravirs plasmakonzentration; denne interaktion anses dog ikke for klinisk relevant. Når DUTREBIS administreres sammen med calciumcarbonat-holdige antacida, er dosisjustering derfor ikke påkrævet.

Samtidig administration af DUTREBIS og andre lægemidler, der øger pH i mavesækken (fx omeprazol og famotidin), kan øge absorptionen af raltegravir og resultere i øget plasmakonzentration af raltegravir (se tabel 1). Sikkerhedsprofilen for subgruppen af patienter i fase III, som tog protonpump hæmmere eller H₂-antagonister, var den samme som hos dem, der ikke tog disse lægemidler. Dosisjustering af DUTREBIS er derfor ikke nødvendig ved anvendelse sammen med protonpump hæmmere eller H₂-antagonister.

Interaktioner mellem komponenterne i DUTREBIS og samtidigt administrerede lægemidler er oplistet i tabel 1 nedenfor.

Tabel 1
Farmakokinetiske interaktionsdata mellem de enkelte komponenter i DUTREBIS og andre lægemidler

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med DUTREBIS
ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER		
Proteasehæmmere (PI)		
atazanavir /ritonavir /raltegravir (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C _{12t} ↑ 77 % raltegravir C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1-hæmning)	Dosisjustering af DUTREBIS er ikke nødvendig.
atazanavir /ritonavir /lamivudin	Interaktion er ikke undersøgt.	
tipranavir /ritonavir /raltegravir (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C _{12t} ↓ 55 % raltegravir C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1-induktion)	Dosisjustering af DUTREBIS er ikke nødvendig.
tipranavir /ritonavir /lamivudin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Non-nukleoside reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'er)		
efavirenz /raltegravir (raltegravir 400 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C _{12t} ↓ 21 % raltegravir C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1-induktion)	Dosisjustering af DUTREBIS er ikke nødvendig.
efavirenz /lamivudin	Interaktion er ikke undersøgt.	

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med DUTREBIS
etravirine /raltegravir (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C _{12t} ↓ 34 % raltegravir C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1-induktion) etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C _{12t} ↑ 17 % etravirin C _{max} ↑ 4 %	Dosisjustering af DUTREBIS eller etravirin er ikke nødvendig.
etravirin /DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamivudin/300 mg raltegravir)	raltegravir AUC ↑ 8 % raltegravir C _{max} ↑ 20 % raltegravir C _{12t} ↓ 14 %	
Nukleoside/tide reverse transkriptasehæmmere (NRTI'er)		
emtricitabin	DDI er ikke undersøgt	DUTREBIS bør ikke anvendes sammen med lægemidler, der indeholder emtricitabin, da både lamivudin (i DUTREBIS) og emtricitabin er cytidinanaloger (dvs der er risiko for intracellulær interaktion) (se pkt. 4.4).
tenofovir /raltegravir (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 19 % raltegravir C _{12t} ↑ 3 % raltegravir C _{max} ↓ 64 % (Interaktionsmekanisme ukendt) tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C _{24t} ↓ 13 % tenofovir C _{max} ↓ 23 %	Dosisjustering af DUTREBIS eller tenofoviridisoproxilfumarat er ikke nødvendig.
tenofovir /lamivudin	Interaktion er ikke undersøgt	
zidovudin /lamivudin	lamivudin PK ↔ zidovudin C _{max} ↑ 28 % zidovudin AUC ↔	Dosisjustering af DUTREBIS eller zidovudin er ikke nødvendig.
zidovudin /raltegravir	Interaktion er ikke undersøgt	
cladribin /raltegravir	Interaktion er ikke undersøgt	Samtidig administration af DUTREBIS og cladribin frarådes.
cladribin /lamivudin	Mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin på grund af hæmning af lamivudins intracellulære fosforylering af cladribin.	
CF5-hæmmere		
maraviroc /raltegravir (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C _{12t} ↓ 28 % raltegravir C _{max} ↓ 33 % (Interaktionsmekanisme ukendt) maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C _{12t} ↓ 10 % maraviroc C _{max} ↓ 21 %	Dosisjustering af DUTREBIS eller maraviroc er ikke nødvendig.
maraviroc /lamivudin	Interaktion er ikke undersøgt	

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med DUTREBIS
LÆGEMIDLER MOD HCV		
<i>NS3/4A-proteasehæmmere (PI)</i>		
boceprevir /raltegravir (raltegravir 400 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C _{12t} ↓ 25 % raltegravir C _{max} ↑ 11 % boceprevir AUC ↓ 2 % boceprevir C _{8t} ↓ 26 % boceprevir C _{max} ↓ 4 % (Interaktionsmekanisme ukendt)	Dosisjustering af DUTREBIS eller boceprevir er ikke nødvendig.
boceprevir /lamivudin	Interaktion er ikke undersøgt	
ANTIMIKROBIELLE LÆGEMIDLER		
<i>Svampemidler</i>		
rifampicin /raltegravir (raltegravir 400 mg enkeltdosis)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C _{12t} ↓ 61 % raltegravir C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1-induktion)	Samtidig administration af rifampicin og DUTREBIS frarådes. Hvis samtidig administration med rifampicin er undgåelig, kan DUTREBIS ændres til et behandlingsregime opdelt på enkeltkomponenterne (lamivudin og raltegravir). Se produktresuméet for de enkelte komponenter i DUTREBIS vedrørende oplysninger om dosering (se pkt. 4.4).
rifampicin /lamivudin	Interaktion er ikke undersøgt	
trimethoprim /sulfamethoxazol /raltegravir	Interaktion er ikke undersøgt	Dosisjustering af DUTREBIS eller trimethoprim /sulfamethoxazol er ikke nødvendig, medmindre patienten har nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Samtidig administration af DUTREBIS og høje doser af co-trimoxazol til behandling af pneumoni forårsaget af <i>pneumocystis carinii</i> og toksoplasmose frarådes.
trimethoprim /sulfamethoxazol /lamivudin	lamivudin AUC ↑ 40 % trimethoprim PK ↔ sulfamethoxazol PK ↔	
SEDATIV		
midazolam /raltegravir (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C _{max} ↑ 3 %	Dosisjustering er ikke nødvendig for DUTREBIS eller midazolam. Disse resultater indikerer, at raltegravir ikke er en inducer eller hæmmer af CYP3A4, og raltegravir forventes således ikke at påvirke farmakokinetikken for lægemidler, som er CYP3A4-substrater.
midazolam /lamivudin	Interaktion er ikke undersøgt	

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med DUTREBIS
ANTACIDA INDEHOLDENDE METALKATIONER		
antacidum med aluminium- og magnesiumhydroxid /raltegravir (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C _{12 t} ↓ 63 % raltegravir C _{max} ↓ 44 % <u>2 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C _{12 t} ↓ 56 % raltegravir C _{max} ↓ 51 % <u>2 timer efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C _{12 t} ↓ 57 % raltegravir C _{max} ↓ 24 % <u>6 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C _{12 t} ↓ 50 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % <u>6 timer efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C _{12 t} ↓ 49 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % (chelation med metalkation)	Antacida med aluminium og magnesium reducerer raltegravirs plasmakoncentration. Administration af DUTREBIS sammen med aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida frarådes.
antacidum med aluminium and magnesiumhydroxid /lamivudin	Interaktion er ikke undersøgt	
antacidum med calciumcarbonat /raltegravir (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C _{12 t} ↓ 32 % raltegravir C _{max} ↓ 52 % (chelation med metalkation)	
antacidum med calciumcarbonat /lamivudin	Interaktion er ikke undersøgt	Dosisjustering af DUTREBIS er ikke nødvendig.
H2-BLOKKERE OG PROTONPUMPEHÆMMERE		
omeprazol /raltegravir (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C _{12 t} ↑ 24 % raltegravir C _{max} ↑ 51 % (øget opløselighed)	Dosisjustering af DUTREBIS er ikke nødvendig.
omeprazol /lamivudin	Interaktion er ikke undersøgt	
famotidin /raltegravir (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C _{12 t} ↑ 6 % raltegravir C _{max} ↑ 60 % (øget opløselighed)	Dosisjustering af DUTREBIS er ikke nødvendig.
famotidin /lamivudin	Interaktion er ikke undersøgt	
HORMONEL ANTIKONCEPTION		
Ethinylestradiol Norelgestromin /raltegravir (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	Ethinylestradiol AUC ↓ 2 % Ethinylestradiol C _{max} ↑ 6 % Norelgestromin AUC ↑ 14 % Norelgestromin C _{max} ↑ 29 %	Dosisjustering af DUTREBIS eller hormonelle antikonceptionsmidler (østrogen- og/eller

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion (mekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med DUTREBIS
Ethinylestradiol Norelgestromin /lamivudin	Interaktion er ikke undersøgt	progesteronbaserede) er ikke nødvendig.
OPIOIDANALGETIKA		
methadon /raltegravir (raltegravir 400 mg to gange dagligt)	methadon AUC ↔ methadon C _{max} ↔	Dosisjustering af DUTREBIS eller methadon er ikke nødvendig.
methadon /lamivudin	Interaktion er ikke undersøgt	

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

DUTREBIS bør ikke anvendes under graviditet.

Der er ikke tilstrækkelig dokumentation for anvendelse af raltegravir til gravide. Data for anvendelse hos et stort antal gravide kvinder, som fik lamivudin (mere end 1.000) indikerer dog ingen malformativ toksicitet. Dyrestudier med raltegravir har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

For patienter, der samtidig er inficeret med hepatitis, og som bliver behandlet med DUTREBIS og efterfølgende bliver gravide, skal risikoen for tilbagevenden af hepatitis overvejes ved seponering af DUTREBIS.

Mitokondriel dysfunktion

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere i forskellig udstrækning forårsager skade på mitokondrierne. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos spædbørn, som har været eksponeret for nukleosid-revers-transkriptasehæmmere *in utero* og/eller efter fødslen (se pkt. 4.4).

Antiretroviralt graviditetsregister

Der er oprettet et antiretroviralt graviditetsregister med henblik på monitorering af materielle/føtale resultater hos patienter, der uforvarende har fået DUTREBIS under graviditeten. Læger opfordres til at registrere patienterne i dette register.

Generelt bør data fra både dyrestudier og klinisk erfaring hos gravide tages i betragtning for at kunne beskrive sikkerheden for fostret ved beslutning om anvendelse af antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-infektion hos gravide for dermed at reducere risikoen for vertikal overførsel af hiv til det nyfødte barn.

Amning

Amning frarådes under behandling med DUTREBIS. Generelt anbefales det, at mødre med hiv ikke ammer deres spædbørn, for at undgå overførsel af hiv.

Efter oral administration blev lamivudin udskilt i human mælk i samme koncentrationer som i serum.

Det vides ikke, om raltegravir udskilles i human mælk. Raltegravir udskilles dog i mælken hos diegivende rotter. Hos rotter, der fik en maternel dosis på 600 mg/kg/dag, var den gennemsnitlige koncentration af det aktive indholdsstof i mælken ca. 3 gange højere end i maternelt plasma.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende virkningen af DUTREBIS på fertiliteten hos mennesker. Der er ikke set påvirkning af fertiliteten hos han- og hunrotter ved doser af raltegravir på op til 600 mg/kg/dag, hvilket resulterede i en eksponering, der var 3 gange højere end eksponeringen ved den anbefalede dosis til mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er blevet rapporteret om svimmelhed hos nogle patienter under behandling med regimer, der indeholdt raltegravir. Svimmelhed kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Der er ikke udført kliniske studier hos patienter specifikt for DUTREBIS. DUTREBIS' sikkerhedsprofil er baseret på sikkerhedsdata fra de enkelte komponenter i DUTREBIS (lamivudin og raltegravir).

De hyppigst rapporterede bivirkninger med lamivudin er hovedpine, kvalme, utilpashed, træthed, nasale tegn og symptomer, diarré og hoste. De hyppigst rapporterede bivirkninger med raltegravir var hovedpine og kvalme.

Tilfælde af laktatacidose, nogle gange letale, som normalt er forbundet med svær hepatomegali og hepatisk steatose er rapporteret ved anvendelse af nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

Cancer er rapporteret hos behandlingserfarne og behandlingsnaive patienter, som startede i behandling med raltegravir sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Type og hyppighed af de specifikke cancerformer var som forventet i en yderst immundefekt population. Risikoen for udvikling af cancer i disse studier var den samme i de grupper, der fik raltegravir og de grupper, der fik sammenligningspræparater.

Der blev observeret abnorme laboratorieværdier for kreatinkinase, grad 2-4, hos forsøgspersoner, der blev behandlet med raltegravir. Der er rapporteret om myopati og rhabdomyolyse. DUTREBIS bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft myopati eller rhabdomyolyse eller er prædisponerede for det, inklusive andre lægemidler, der er associeret med disse tilstande (se pkt. 4.4).

Kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler er hos hiv-patienter associeret med omfordeling af kropsfedt (lipodystrofi), herunder tab af subkutan fedt perifert i ansigtet, øget intraabdominalt og visceralt fedt, brysthypertrofi og dorsocervical fedtakkumulering (tyrenakke).

Kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler er associeret med metaboliske abnormiteter såsom hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi, insulinresistens, hyperglykæmi og hyperlaktatæmi (se pkt. 4.4).

Særligt hos patienter med almindeligt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom) er også set i forbindelse med immunreaktiveringen; udbrudstidspunktet er dog mere variabelt og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger er rapporteret under hiv-behandling med lamivudin og/eller raltegravir (alene eller i kombination med andre ART).

De bivirkninger, som er set i kliniske studier og efter markedsføring, er nævnt nedenfor i henhold til systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Hyppighed	Lamivudin og/eller raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)*
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Genital herpes, folliculitis, gastroenteritis, herpes simplex, herpes virusinfektion, herpes zoster, influenza, byld i lymfeknude, molluscum contagiosum, nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektion
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig	Papillomer i huden
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Jernmangelanæmi, smerter i lymfeknuder, lymfadenopati, neutropeni og anæmi (begge i nogle tilfælde alvorlige), trombocytopeni
	Meget sjælden	Pure red cell aplasia (PRCA)
Immunsystemet	Ikke almindelig	Immunreaktiveringssyndrom, lægemiddeloverfølsomhed, overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit
	Ikke almindelig	Kakeksi, diabetes mellitus, dyslipidæmi, hyperkolesterolæmi, hyperglykæmi, hyperlipidæmi, hyperfagi, øget appetit, polydipsi, unormal fordeling af kropsfedt
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Unormale drømme, ino-mni, mareridt, unormal adfærd, depression
	Ikke almindelig	Mentale forstyrrelser, selvmordsforsøg, angst, konfusion, forsinket søvningsleje, major depression, afbrudt søvn-mønster, ændret stemningsleje, panikanfald, søvnforstyrrelser, suicidale tanker, suicidal adfærd (især hos patienter med psykisk sygdom i anamnesen)
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed, hovedpine, psykomotorisk hyperaktivitet
	Ikke almindelig	Amnesi, karpaltunnelsyndrom, kognitiv forstyrrelse, opmærksomhedsforstyrrelse, postural svimmelhed, dysgeusi, hypersomnia, hypæstesi, letargi, hukommelsessvækkelse, migræne, perifer neuropati, paræstesi, døsig-hed, spændingshovedpine, tremor, dårlig søvnkvalitet
Øjne	Ikke almindelig	Synssvækkelse
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo
	Ikke almindelig	Tinnitus
Hjerte	Ikke almindelig	Palpitationer, sinusbradykardi, ventrikulære ekstrasystoler
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Hedeture, hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Hoste, nasal kongestion
	Ikke almindelig	dysfoni, epistaxis
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Abdominal distention, diarré, flatulens, kvalme, opkastning, dyspepsi, mavesmerter eller -kramper

Systemorganklasse	Hyppighed	Lamivudin og/eller raltegravir (alene eller i kombination med anden ART)*
	Ikke almindelig	Gastritis, abdominale gener, øvre abdominal smerte, abdominal ømhed, anorektale gener, obstipation, mundtørhed, epigastrisk ubehag, erosiv duodenit, eructatio, gastroøsofageal reflux, gingivitis, glossitis, odysofagi, pankreatitis, ulcus pepticum, rektalblødning
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Hepatitis, leversteatose, alkoholisk hepatitis, leversvigt
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt, alopeci
	Ikke almindelig	Akne, akneform dermatitis, tør hud, erytem, tab af fedt i ansigtet, hyperhidrose, lipoatrofi, erhvervet lipodystrofi, lipohypertrofi, nattesved, prurigo, pruritus, generaliseret pruritus, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, hudlæsioner, urticaria, xeroderma, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
	Sjælden	Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Artralgi, muskellidelser
	Ikke almindelig	Artrit, rygsmerter, lændesmerter, smerter i knogler, led og muskler, myalgi, nakkesmerter, osteopeni, smerter i ekstremiteterne, tendinitis, rhabdomyolyse
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Nyresvigt, nefritis, nefrolitiasis, nykturi, nyrecyste, nedsat nyrefunktion, tubulo-interstitiel nefritis
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erekttil dysfunktion, gynækomasti, menopausesymptomer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Arteri, træthed, utilpashed, feber
	Ikke almindelig	Gener i brystet, kuldegysninger, ansigtsødem, øget fedtvæv, anspændthed, submandibulær hævelse, perifere ødemer, smerter
Undersøgelser	Almindelig	Atypiske lymfocytter, øget ALAT, øget ASAT, øget mængde af triglycerider i blodet, stigning i lipase, øget indhold af pancreasamylase i blodet
	Ikke almindelig	Reduceret absolut neutrofilværdi, forhøjet alkalisk fosfatase, fald i albumin, forhøjet blodamylase, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet kolesterol, stigning i serumkreatinin, stigning i blodsukker, stigning i karbamidkvælstof, forhøjet kreatinfosfokinase, stigning i fasteblodsukker, sukker i urinen, stigning i HDL, forhøjet international normaliseret ratio (INR), stigning i LDL, fald i antal blodplader, positiv test for røde blodlegemer i urinen, øget abdominalomfang, vægtøgning, fald i antal hvide blodlegemer.
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Uforsætlig overdosering

*Bivirkningsdata er indsamlet for hver enkelt komponent i DUTREBIS.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

For hver af følgende kliniske bivirkninger rapporteret for raltegravir var der mindst en alvorlig hændelse: genital herpes, anæmi, immunreaktiveringssyndrom, depression, mentale forstyrrelser, selvmordsforsøg, gastritis, hepatitis, nyreinsufficiens, uforsætlig overdosering.

I kliniske studier med behandlingserfarne patienter, der fik raltegravir, sås udslæt oftere, uanset kausalitet, ved behandlingsregimer med raltegravir og darunavir end ved de regimer, der indeholdt raltegravir uden darunavir eller darunavir uden raltegravir. Udslæt, som investigator anså for at være lægemiddelrelateret, forekom med samme frekvens. Frekvensen af udslæt (af alle årsager), justeret i forhold til eksponering, var henholdsvis 10,9; 4,2 og 3,8 pr. 100 patientår; og for lægemiddelrelateret udslæt var den henholdsvis 2,4; 1,1 og 2,3 pr. 100 patientår. Sværhedsgraden af udslæt set i kliniske studier var let til moderat og medførte ikke seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Patienter koinficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Behandlingserfarne patienter (N = 114/699 eller 16%; HBV = 6%, HCV = 9%, HBV+HCV = 1%) og behandlingsnaive patienter (N = 34/563 eller 6%; HBV = 4%, HCV = 2%, HBV+HCV = 0,2%) med kronisk (men ikke akut) aktiv hepatitis B- og/eller hepatitis C-co-infektion fik adgang til at deltage i fase-III studier, forudsat at leverfunktionsprøverne ved *baseline* ikke oversteg 5 gange den øvre normalgrænse. Generelt var sikkerhedsprofilen for raltegravir hos patienter med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virusco-infektion den samme som hos patienter uden hepatitis B og/eller hepatitis C-virusco-infektion, selvom hyppigheden af uregelmæssigheder vedrørende ASAT og ALAT var noget højere i undergruppen med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virusco-infektion i begge behandlingsgrupper. Abnorme laboratorieværdier af grad 2 eller højere hos behandlingserfarne patienter, som viser en forværring af ASAT, ALAT eller totalbilirubin i forhold til *baseline*, forekom ved uge 96 hos henholdsvis 29%, 34% og 13% af de koinficerede forsøgspersoner, der fik raltegravir, sammenlignet med henholdsvis 11%, 10% og 9% af alle andre forsøgspersoner, der blev behandlet med raltegravir. Abnorme laboratorieværdier af grad 2 eller højere hos behandlingsnaive patienter, som viser en forværring af ASAT, ALAT eller totalbilirubin i forhold til *baseline*, forekom ved uge 240 hos henholdsvis 22%, 44% og 17% af de koinficerede forsøgspersoner, der fik raltegravir, sammenlignet med henholdsvis 13%, 13% og 5% af alle andre forsøgspersoner, der blev behandlet med raltegravir.

Følgende bivirkninger blev identificeret ved bivirkningsovervågning af raltegravir efter markedsføring: trombocytopeni, suicidale tanker, suicidal adfærd (især hos patienter med psykisk sygdom i anamnesen), leversvigt, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), rhabdomyolyse.

Pædiatrisk population

DUTREBIS bør ikke anvendes til børn under 6 år eller til patienter, der vejer under 30 kg på grund af kravet om vægtbaseret dosering hos denne patientpopulation (se pkt. 5.2).

Raltegravir er blevet undersøgt hos 126 antiretroviralt behandlingserfarne hiv-1-inficerede børn og unge i alderen 2 til 18 år i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i IMPAACT P1066 (se pkt. 5.1 og 5.2). Af de 126 patienter fik 96 den anbefalede dosis raltegravir.

Hos disse 96 børn og unge var bivirkningernes frekvens, type og sværhedsgrad til og med uge 48 de samme som set hos voksne patienter.

En patient fik lægemiddelrelaterede kliniske bivirkninger i form af psykomotorisk hyperaktivitet, abnorm adfærd samt insomni af grad 3; en patient fik alvorligt lægemiddelrelateret allergisk udslæt af grad 2.

En patient oplevede lægemiddelrelaterede abnorme laboratorieværdier, ASAT grad 4 og ALAT grad 3, som blev anset for alvorligt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I akutte dyrestudier resulterede administration af meget høje doser lamivudin ikke i organotoksicitet. Oplysninger om konsekvenserne af akut overdosering hos mennesker er begrænsede. Der var ingen dødsfald, og patienterne kom sig. Der er ikke set særlige tegn eller symptomer i forbindelse med overdosering.

I tilfælde af overdosering er det hensigtsmæssigt at anvende understøttende standardiserede foranstaltninger, fx fjerne uabsorberet lægemiddel fra mave-tarmkanalen, foretage klinisk monitorering (inklusive elektrokardiogram) og igangsætte understøttende behandling, hvis dette er nødvendigt.

Da lamivudin er dialysérbart, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosering, selvom det ikke er undersøgt.

Der findes ingen specifik information om behandling af overdosering i forbindelse med raltegravir.

Det bør tages med i overvejelserne, at raltegravir til klinisk anvendelse er præsenteret som kaliumsalt. Det vides ikke, i hvilken grad raltegravir er dialysérbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antivirale lægemidler til systemisk anvendelse ; antivirale lægemidler til behandling af hiv-infektion, kombinationsbehandling, ATC-kode: J05AR16

Virkningsmekanisme

Lamivudin er en nukleosid revers-transkriptasehæmmer (NRTI), som virker mod humant immundefekt-virus (hiv) og hepatitis B-virus (HBV).

Raltegravir er en hiv-integrasehæmmer af gen-overførsel, som virker mod humant immundefekt-virus (hiv-1).

Antiviral aktivitet *in vitro*

In vitro-data tyder på, at fortsat anvendelse af lamivudin i et antiretroviralt behandlingsregime, på trods af udvikling af M184V, kan give residual antiretroviral aktivitet (sandsynligvis gennem nedsat "viral fitness"). Klinisk relevans af disse fund er ikke fastlagt.

Raltegravir i koncentrationer på 31 ± 20 nM resulterede i 95% hæmning (IC_{95}) af hiv-1 replikation (i forhold til en ubehandlet virusinficeret kultur) i humane T-lymfoide cellekulturer inficeret med cellelinje-adapteret hiv-1 variant H9IIIB. Desuden hæmmede raltegravir den virale replikation i kulturer af mitogenaktiverede mononukleære celler fra humant perifert blod inficeret med forskellige, primære kliniske isolater af hiv-1, inklusive isolater fra 5 non-B subtyper, og isolater, som var resistente over for revers-transkriptasehæmmere og proteasehæmmere. I en infektionstest i enkeltserie hæmmede raltegravir infektionen af 23 hiv-isolater, der repræsenterede 5 non-B-subtyper og 5 cirkulerende rekombinante former med IC_{50} -værdier fra 5 til 12 nM.

Resistens

Hiv-1-resistens over for lamivudin involverer udviklingen af M184V-aminosyreændringer tæt ved den aktive del af den virale revers- transkriptase (RT). Denne variant opstår både *in vitro* og hos hiv-1-inficerede patienter behandlet med lamivudin-indeholdende antiretroviral behandling. M184V-mutanter udviser markant reduceret følsomhed over for lamivudin og udviser mindsket viral replikationskapacitet *in vitro*. *In vitro*-studier tyder på, at zidovudin-resistente virusisolater kan blive zidovudin-følsomme, hvis de samtidig udvikler resistens over for lamivudin. Den kliniske relevans af disse resultater er dog stadig ikke veldefineret.

Krydsresistens overført af M184V revers transkriptase er begrænset inden for nukleosidinhibitorklassen af antivirale stoffer. Zidovudin og stavudin beholder deres antiretrovirale aktivitet over for lamivudinresistent hiv-1. Abacavir beholder den antiretrovirale aktivitet over for lamivudinresistent hiv-1, der kun har M184V-mutationen. M184V RT-mutanten udviser et < 4-folds fald i følsomheden over for didanosin. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke. Test af følsomheden *in vitro* er ikke blevet standardiseret, og resultaterne kan variere afhængigt af de anvendte metoder.

Lamivudin udviser lav cytotoksicitet over for lymfocytter i perifert blod, over for etablerede lymfocyt- og monocyt-makrofage cellelinjer og over for forskellige progenitorceller i knoglemarven *in vitro*.

De fleste af de isolerede vira fra patienter, som ikke havde effekt af raltegravir, havde høj resistens over for raltegravir, hvilket var et resultat af forekomsten af to eller flere mutationer. De fleste havde en signaturmutation ved aminosyre 155 (N155 ændrede sig til H), aminosyre 148 (Q148 ændrede sig til I, K eller R) eller aminosyre 143 (Y143 ændrede sig til H, C eller R) sammen med en eller flere andre integrasemutationer (fx L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Signaturmutationerne reducerer den virale modtagelighed over for raltegravir, og tilkøbst af andre mutationer medfører en yderligere reduktion af raltegravirs modtagelighed. Faktorer, som reducerede sandsynligheden for udvikling af resistens, omfattede en lav viral belastning ved *baseline* samt brug af andre aktive antiretrovirale lægemidler. Mutationer, som giver resistens over for raltegravir, giver generelt også resistens over for hiv-integrasehæmmeren af gen-overførsel elvitegravir. Mutationer ved aminosyre 143 giver større resistens over for raltegravir end over for elvitegravir, og E92Q-mutationen giver større resistens over for elvitegravir end over for raltegravir. Vira, som har en mutation ved aminosyre 148 sammen med en eller flere andre raltegravir resistensmutationer, kan også have klinisk signifikant resistens over for dolutegravir.

Klinisk virkning med lamivudin

Kliniske studier har vist, at lamivudin i kombination med zidovudin kan reducere hiv-1-virusbelastningen samt øge CD4-celletallet. Kliniske endepunktsdata indikerer, at lamivudin i kombination med zidovudin medfører en signifikant reduktion i risikoen for sygdomsprogression og dødelighed.

Kliniske studier har vist, at lamivudin plus zidovudin forsinket fremkomsten af zidovudin-resistente isolater hos individer, som ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling.

Lamivudin er i vid udstrækning blevet anvendt som komponent i antiretroviral kombinationsbehandling i kombination med andre antiretrovirale lægemidler fra samme klasse (NRTI'er) eller fra andre klasser (PI'er, non-nukleoside revers-transkriptasehæmmere, integrasehæmmere).

Antiretroviral flerstofsbehandling, der inkluderer lamivudin, har vist sig at være effektiv hos antiretroviral-naive patienter såvel som hos patienter, der er smittet med vira, der indeholder M184V-mutationer.

Forholdet mellem *in vitro*-følsomhed af hiv over for lamivudin og det kliniske respons på lamivudinholdig behandling undersøges fortsat.

Lamivudin er ikke specifikt undersøgt til behandling af hiv-patienter, som samtidig er smittet med HBV.

Klinisk virkning med raltegravir

Evidens for klinisk virkning af raltegravir var baseret på analyserne af 96-ugers data fra to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, Protokol 018 og 019) hos antiretrovirale behandlingserfarne hiv-1 inficerede voksne patienter samt analysen af 240-ugers data fra et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie (STARTMRK, Protokol 021) hos antiretrovirale behandlingsnaive hiv-1 inficerede voksne patienter.

Behandlingserfarne voksne patienter

BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2 (randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier) vurderede sikkerheden og den antiretrovirale aktivitet af raltegravir 400 mg to gange dagligt *versus* placebo i en kombination med OBT hos hiv-inficerede patienter i alderen 16 år og ældre,

der har dokumenteret resistens over for mindst et lægemiddel i hver af de 3 klasser (NRTI'er, NNRTI'er, PIs) af antiretroviral terapi. Før randomisering blev OBT valgt af investigator på baggrund af patientens behandlingsanamnese, samt testning af genotypisk og fænotypisk virusresistens ved *baseline*.

Patientdemografi (køn, alder og race) og karakteristika ved *baseline* var sammenlignelige for de grupper, der fik raltegravir 400 mg to gange dagligt, og placebo-grupperne. Patienterne havde tidligere været eksponeret for gennemsnitligt 12 antiretrovirale lægemidler i gennemsnitligt 10 år. Der blev anvendt gennemsnitligt 4 ART'er i OBT.

Resultater af uge 48- og 96-ugers analyser

Holdbare resultater (uge 48 og uge 96) for patienter, der fik den anbefalede dosis raltegravir 400 mg to gange dagligt, fra de poolede studier BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, fremgår af tabel 2.

Tabel 2
Effektresultat ved uge 48 og 96

BENCHMRK 1 og 2 - Poolet	48 uger		96 uger	
	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procent hiv-RNA < 400 kopier/ml (95% CI)				
Alle patienter [†]	72 (68; 76)	37 (31; 44)	62 (57; 66)	28 (23; 34)
Karakteristika ved <i>baseline</i> [‡]				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	62 (53; 69)	17 (9; 27)	53 (45; 61)	15 (8; 25)
≤ 100.000 kopier/ml	82 (77; 86)	49 (41; 58)	74 (69; 79)	39 (31; 47)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm ³	61 (53; 69)	21 (13; 32)	51 (42; 60)	14 (7; 24)
> 50 og ≤ 200 celler/mm ³	80 (73; 85)	44 (33; 55)	70 (62; 77)	36 (25; 48)
> 200 celler/mm ³	83 (76; 89)	51 (39; 63)	78 (70; 85)	42 (30; 55)
Sensitivitets-score (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 og højere	84 (77; 89)	65 (52; 76)	71 (63; 78)	56 (43; 69)
Procent hiv-RNA < 50 kopier/ml (95% CI)				
Alle patienter [†]	62 (57; 67)	33 (27; 39)	57 (52; 62)	26 (21; 32)
Karakteristika ved <i>baseline</i> [‡]				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	48 (40; 56)	16 (8; 26)	47 (39; 55)	13 (7; 23)
≤ 100.000 kopier/ml	73 (68; 78)	43 (35; 52)	70 (64; 75)	36 (28; 45)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm ³	50 (41; 58)	20 (12; 31)	50 (41; 58)	13 (6; 22)
> 50 og ≤ 200 celler/mm ³	67 (59; 74)	39 (28; 50)	65 (57; 72)	32 (22; 44)
> 200 celler/mm ³	76 (68; 83)	44 (32; 56)	71 (62; 78)	41 (29; 53)
Sensitivitets-score (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 og højere	75 (68; 82)	59 (46; 71)	65 (56; 72)	53 (40; 66)
Gennemsnitlig ændring i CD4-celletal (95% CI), celler/mm³				
Alle patienter [†]	109 (98; 121)	45 (32; 57)	123 (110; 137)	49 (35; 63)
Karakteristika ved <i>baseline</i> [‡]				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	126 (107; 144)	36 (17; 55)	140 (115; 165)	40 (16; 65)
≤ 100.000 kopier/ml	100 (86; 115)	49 (33; 65)	114 (98; 131)	53 (36; 70)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm ³	121 (100; 142)	33 (18; 48)	130 (104; 156)	42 (17; 67)
> 50 og ≤ 200 celler/mm ³	104 (88; 119)	47 (28; 66)	123 (103; 144)	56 (34; 79)

BENCHMRK 1 og 2 - Poolet		48 uger		96 uger	
Parametre		Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
	> 200 celler/mm ³	104 (80; 129)	54 (24; 84)	117 (90; 143)	48 (23; 73)
	Sensitivitets-score (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 og højere	125 (105; 144)	76 (48; 103)	134 (108; 159)	90 (57; 123)

[†] Non-completer er lig med failure: Patienter, som stoppede før tid, beregnes derefter som failure. Antal patienter (%) med respons samt 95% konfidensintervaller (CI) er opgivet.

[‡] Ved den prognostiske analyse blev virologisk svigt analyseret som "carry forward" for procent med henholdsvis < 400 og 50 kopier/ml. Til opgørelsen af gennemsnitlige CD4-ændringer blev *baseline*-carry-forward anvendt ved analyse af virologisk svigt.

[§] Den genotypiske sensitivitetsscore (GSS) defineredes som det totale antal orale antiretrovirale behandlinger i OBT, for hvilke en patients virale isolat viste genotypisk sensitivitet på baggrund af genotypisk resistenstest. Anvendelse af enfuvirtid i OBT til enfuvirtid-naive patienter blev beregnet som et aktivt lægemiddel i OBT. På samme måde blev anvendelse af darunavir i OBT til darunavir-naive patienter beregnet som et aktivt lægemiddel i OBT.

Raltegravir opnåede virologisk respons (med Non-Completer = Failure-analysen) for hiv-RNA <50 kopier/ml hos 61,7% af patienterne ved uge 16, hos 62,1% ved uge 48 og hos 57,0% ved uge 96. Nogle patienter oplevede viral rebound mellem uge 16 og uge 96. Faktorer, der er forbundet med failure, omfatter høj viral belastning ved *baseline* og OBT, som ikke omfattede mindst et potent aktivt middel.

Skift til raltegravir

SWITCHMRK 1- og 2-studierne (Protokol 032 og 033) vurderede hiv-inficerede patienter, der fik suppressiv (screening hiv-RNA <50 kopier/ml; stabilt regime >3 måneder) behandling med lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tabletter to gange dagligt plus mindst 2 nukleoside revers-transkriptasehæmmere og randomiserede dem 1:1 til at fortsætte med lopinavir (+) ritonavir 2 tabletter to gange dagligt (n = henholdsvis 174 og 178) eller erstatte lopinavir (+) ritonavir med raltegravir 400 mg to gange dagligt (n = henholdsvis 174 og 176). Patienter med virologisk svigt i anamnesen blev ikke ekskluderet, og antallet af tidligere antiretrovirale behandlinger var ikke begrænset.

Disse studier blev afsluttet efter analysen af primær effekt i uge 24, fordi de ikke kunne påvise non-inferioritet for raltegravir i forhold til lopinavir (+) ritonavir. I begge studier i uge 24 blev hæmning af hiv-RNA til under 50 kopier/ml opretholdt hos 84,4% af raltegravirgruppen *versus* 90,6% af lopinavir (+) ritonavir-gruppen (non-completers = failure). Se pkt. 4.4 om nødvendigheden af at administrere raltegravir sammen med et andet aktivt lægemiddel.

Behandlingsnaive voksne patienter

STARTMRK (randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret multicenterstudie) vurderede sikkerhed og antiretroviral aktivitet af raltegravir 400 mg to gange dagligt *versus* efavirenz 600 mg ved sengetid i en kombination med emtricitabin (+) tenofovir hos behandlingsnaive hiv-inficerede patienter med hiv-RNA >5.000 kopier/ml. Randomisering blev stratificeret ved screening af hiv-RNA-koncentrationen (≤50.000 kopier/ml og 50.000 kopier/ml) og ved hepatitis B- eller C-status (positiv eller negativ).

Patientdemografi (køn, alder og race) og karakteristika ved *baseline* var sammenlignelige for den gruppe, der fik raltegravir 400 mg to gange dagligt og gruppen, der fik efavirenz 600 mg ved sengetid.

Resultater af uge 48- og 240-analyserne

Med hensyn til det primære endepunkt var andelen (%) af patienter, der opnåede hiv-RNA <50 kopier/ml i uge 48, 241/280 (86,1%) i gruppen, der fik raltegravir, og 230/281 (81,9%) i gruppen, der fik efavirenz. Behandlingsdifferencen (raltegravir – efavirenz) var 4,2% med associeret 95% konfidensinterval (-1,9; 10,3), hvilket fastslog, at raltegravir er non-inferior til efavirenz (p-værdi for non-inferioritet <0,001). Ved uge 240 var behandlingsdifferencen (raltegravir – efavirenz) 9,5% med associeret 95% konfidensinterval (1,7; 17,3). Resultaterne fra STARTMRK ved uge 48 og uge 240 for patienter på den anbefalede dosis raltegravir på 400 mg to gange dagligt ses i tabel 3.

Tabel 3
Effektresultater ved uge 48 og 240

STARTMRK-studiet	48 uger		240 uger	
	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)	Raltegravir 400 mg to gange dagligt (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)
Procent hiv-RNA < 50 kopier/ml (95% CI)				
Alle patienter [†]	86 (81; 90)	82 (77; 86)	71 (65; 76)	61 (55; 67)
Karakteristika ved <i>baseline</i> [‡]				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	91 (85; 95)	89 (83; 94)	70 (62; 77)	67 (59; 72)
≤ 100.000 kopier/ml	93 (86; 97)	89 (82; 94)	72 (64; 80)	58 (49; 66)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm ³	84 (64; 95)	86 (67; 96)	58 (37; 77)	77 (58; 90)
> 50 og ≤ 200 celler/mm ³	89 (81; 95)	86 (77; 92)	67 (54; 76)	60 (50; 69)
> 200 celler/mm ³	94 (89; 98)	92 (87; 96)	76 (68; 82)	60 (51; 68)
Virusundertype Clade B	90 (85; 94)	89 (83; 93)	71 (65; 77)	59 (52; 65)
Non-Clade B	96 (87; 100)	91 (78; 97)	68 (54; 79)	70 (54; 82)
Gennemsnitlig ændring af CD4-tal (95% CI), celler/mm³				
Alle patienter [‡]	189 (174; 204)	163 (148; 178)	374 (345; 403)	312 (284; 339)
Karakteristika ved <i>baseline</i> [‡]				
Hiv-RNA > 100.000 kopier/ml	196 (174; 219)	194 (169; 214)	392 (350; 435)	329 (293; 364)
≤ 100.000 kopier/ml	180 (160; 200)	154 (115; 153)	350 (312; 388)	294 (251; 337)
CD4-celletal ≤ 50 celler/mm ³	170 (122; 218)	152 (123; 180)	304 (209; 399)	314 (242; 386)
> 50 og ≤ 200 celler/mm ³	193 (169; 217)	175 (151; 198)	413 (360; 465)	306 (264; 348)
> 200 celler/mm ³	190 (168; 212)	157 (134; 181)	358 (321; 395)	316 (272; 359)
Virusundertype Clade B	187 (170; 204)	164 (147; 181)	380 (346; 414)	303 (272; 333)
Non-Clade B	189 (153; 225)	156 (121; 190)	332 (275; 388)	329 (260; 398)

[†] Non-completer er lig med failure: Patienter, som stoppede for tid, beregnes derefter som failure. Antal patienter (%) med respons samt 95% konfidensinterval (CI) er opgivet.

[‡] Ved den prognostiske analyse blev virologisk svigt analyseret som "carry forward" for procent med henholdsvis < 50 og 400 kopier/ml. Til opgørelsen af gennemsnitlige CD4-ændringer blev *baseline*-carry-forward anvendt ved analyse af virologisk svigt.

Noter: Analysen er baseret på alle tilgængelige data.

Raltegravir og efavirenz blev administreret sammen med emtricitabin (+) tenofovir.

Pædiatrisk population

DUTREBIS bør ikke anvendes til børn under 6 år eller til patienter, der vejer under 30 kg på grund af kravet om vægtbaseret dosering hos denne patientpopulation (se pkt. 5.2).

IMPAACT P1006 er et fase-I/II åbent, multicenterstudie til evaluering af raltegravirs farmakokinetiske profil, sikkerhed, tolerabilitet samt effektivitet hos hiv-inficerede børn. I dette studie deltog 126 behandlingserfarne børn og unge i alderen 2 til 18 år. Patienterne blev stratificeret i forhold til alder, idet de unge blev inkluderet først og derefter de yngre børn. Patienterne fik enten 400 mg tabletten (de 6 til 18-årige) eller tyggetabletten (de 2 til under 12-årige). Raltegravir blev administreret med optimeret baggrundsregime.

Den initiale *dose finding*-fase omfattede intensiv farmakokinetisk evaluering. Valg af dosis var baseret på opnåelse af samme plasma-raltegravireksponering og koncentration som set hos voksne samt acceptabel sikkerhed på kort sigt. Efter valg af dosis blev yderligere patienter inkluderet mhp. evaluering af sikkerhed på langt sigt, tolerabilitet samt effektivitet. Af de 126 patienter fik 96 den anbefalede dosis raltegravir (se pkt. 4.2).

Tabel 4
Karakteristika ved *baseline* og effektresultater ved uge 24 og 48 fra IMPAACT P1066
(2 til 18 år)

Parameter	Slutdosis population	
	N=96	
Demografi		
Alder (år), median [interval]	13 [2-18]	
Køn: mand	49 %	
Race		
Hvid	34 %	
Sort	59 %	
Karakteristika ved <i>baseline</i>		
Plasma hiv-1 RNA (log ₁₀ kopier/ml), middelværdi [interval]	4,3 [2,7-6]	
CD4-celletal (celler/mm ³), median [interval]	481 [0-2361]	
CD4-procent, median [interval]	23,3 % [0-41]	
Hiv-1 RNA >100.000 kopier/ml	8 %	
CDC hiv-kategori B eller C	52 %	
Tidligere antiretroviral behandling iht. Klasse		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Respons	Uge 24	Uge 48
Opnået ≥1 log ₁₀ hiv-RNA fald ift. <i>baseline</i> eller <400 kopier/ml	72 %	79 %
Opnået hiv-RNA <50 kopier/ml	54 %	57 %
Gennemsnitligt CD4-celletal (%) stigning ift. <i>baseline</i>	119 celler/mm ³ (3,8 %)	156 celler/mm ³ (4,6 %)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den komparative biotilgængelighed af DUTREBIS (150 mg lamivudin/300 mg raltegravir) fastdosis-kombinationstablet blev vurderet i forhold til de enkelte komponenter, som blev administreret samtidigt (150 mg lamivudin og 400 mg raltegravir) hos 108 raske forsøgspersoner. Lamivudin fastdosis-kombinationstabletten var bioækvivalent med lamivudin (enkeltpræparat) efter administration af den enkelte komponent. Raltegravir fastdosis-kombinationstabletten var ikke bioækvivalent med hensyn til C₁₂, men på baggrund af de farmakokinetiske/farmakodynamiske modeller forventes ingen klinisk betydningsfulde forskelle i eksponeringen for raltegravir efter administration af fastdosis-kombinationstabletten sammenlignet med administration af raltegravir som enkeltpræparat.

Absorption

Ved administration af DUTREBIS absorberes raltegravir med T_{max} på cirka 1 time under faste. Dette er lidt hurtigere end raltegravir poloxamer-formuleringen, som har et T_{max} på cirka 3 timer. Biotilgængeligheden af raltegravirkomponenten i DUTREBIS under faste er cirka 60%, hvilket er højere end biotilgængeligheden af raltegravir i raltegravir poloxamer-formuleringen og forklarer forskellen i raltegravirdosis. Når det er absorberet, er fordeling, metabolisme og udskillelse af lamivudin og raltegravir de samme som for referencekomponenterne, når disse administreres individuelt som beskrevet i de følgende afsnit.

Lamivudin absorberes godt fra mave-tarm-kanalen, og den orale biotilgængelighed hos voksne er normalt 80-85%. Efter oral administration er gennemsnitstiden (t_{max}) for at opnå maksimal serumkoncentration (C_{max}) omkring en time. Baseret på data udtrukket fra et studie af raske frivillige ved en terapeutisk dosis på 150 mg 2 gange dagligt, er middelværdien af (CV) C_{max} og C_{min} i plasma af lamivudin ved *steady state* henholdsvis 1,2 µg/ml (24 %) og 0,09 µg/ml (27 %). Det gennemsnitlige (CV) AUC over et doseringsinterval på 12 timer er 4,7 µg•time/ml (18 %). Ved en terapeutisk dosis på 300 mg en gang dagligt er de gennemsnitlige værdier af (CV) C_{max}, C_{min} og 24 timers AUC ved *steady state* henholdsvis 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) og 8,9 µg•time/ml (21 %).

Samtidig administration af zidovudin og lamivudin resulterer i en stigning på 13 % i eksponeringen for zidovudin og i en stigning på 28 % i den maksimale plasmakoncentration. Dette vurderes at være uden klinisk betydning for patientsikkerheden, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig.

Som vist hos raske, frivillige forsøgspersoner, der fik en enkelt oral dosis raltegravir under faste, øgedes raltegravir AUC og $C_{\max}$ proportionalt med dosis i dosisintervallet 100 mg til 1.600 mg. I dosisintervallet 100 mg-800 mg øgede raltegravir C_{12t} proportionalt med dosis, men dosisproportionaliteten var lidt mindre end for dosisintervallet 100 mg-1.600 mg. Dosisproportionalitet er ikke klarlagt hos patienter.

Med dosering af raltegravir to gange dagligt opnåedes farmakokinetisk *steady state* hurtigt, cirka inden for de første 2 dage af doseringen. Der er kun beskeden eller ingen akkumulering i AUC og $C_{\max}$ samt kun tegn på let akkumulering i C_{12t} .

Totalt blev der observeret betydelig variabilitet i raltegravirs farmakokinetik. For det observerede C_{12t} i BENCHMRK 1 og 2 var variationskoefficienten (CV) for den inter-individuelle variabilitet = 212% og CV for den intra-individuelle variabilitet = 122%. Årsager til variabiliteten i BENCHMRK studiet kan omfatte forskelle i samtidig administration af mad og medicin. Overordnet set viser resultaterne fra de kliniske farmakologiske studier med DUTREBIS de samme lægemiddeleksponeringer sammenlignet med enkeltkomponenterne lamivudin og raltegravir, herunder samme variabilitet i raltegravirs C_{12t} og $C_{\max}$. De farmakokinetiske egenskaber, anvendelse i særlige populationer samt lægemiddelinteraktioner for hver af de enkelte komponenter (lamivudin og raltegravir) er gældende for DUTREBIS.

Et åbent, randomiseret, to-perioders cross-over studie med enkelt dosering vurderede virkningen af et måltid med højt fedtindhold på DUTREBIS, når dette blev administreret til 20 raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner. Der blev observeret de samme AUC-værdier for de personer, der havde fået mad *versus* fastet og noget lavere $C_{\max}$ (23% for raltegravir og 21% for lamivudin) med DUTREBIS. Desuden sås højere C_{12t} (20% for raltegravir og 53% for lamivudin). Disse forandringer ansås ikke for klinisk betydningsfulde; DUTREBIS kan derfor administreres med eller uden mad.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er 1,3 l/kg ifølge intravenøse studier med lamivudin. Den observerede eliminationshalveringstid er 5 til 7 timer. Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er cirka 0,32 l/t/kg med overvejende renal clearance (>70 %) via det organiske kationiske transportsystem.

Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i det terapeutiske dosisinterval og viser begrænset binding til plasmaproteinet albumin (<16 % - 36 % til serumalbumin i *in vitro*-studier).

Begrænsede data viser, at lamivudin penetrerer centralnervesystemet og når ud i cerebrospinalvæsken. 2-4 timer efter oral administration var det gennemsnitlige forhold mellem lamivudinkoncentrationen i cerebrospinalvæsken og plasma ca. 0,12. Det reelle omfang af penetrationen og sammenhængen med klinisk effekt er ukendt.

Raltegravir er bundet cirka 83% til humane plasmaproteiner i koncentrationsområdet 2-10 μ M. Raltegravir passerede uden besvær placenta hos rotter, men penetrerede ikke blod-hjernebarrieren i væsentlig grad.

I to studier med hiv-1-inficerede patienter, som fik raltegravir 400 mg to gange dagligt, påvist raltegravir hurtigt i cerebrospinalvæsken. I det ene studie (n = 18) var den mediane koncentration i cerebrospinalvæsken 5,8 % (interval: 1 til 53,5 %) af den tilsvarende plasmakoncentration. I det andet studie (n = 16) var den mediane koncentration i cerebrospinalvæsken 3 % (interval: 1 til 61 %) af den tilsvarende plasmakoncentration. Disse mediane mængdeforhold er cirka 3-6 gange lavere end den frie fraktion af raltegravir i plasma.

Biotransformation og udskillelse

Den aktive del, intracellulær lamivudintriphosphat, har en forlænget terminal halveringstid i cellen (16 til 19 timer), sammenlignet med halveringstiden af lamivudin i plasma (5 til 7 timer).

Lamivudin udskilles hovedsageligt uomdannet ved renal ekskretion. Sandsynligheden for metaboliske interaktioner mellem lamivudin og andre lægemidler er lav på grund af begrænset levermetabolisme (5-10 %) og lav plasmaproteinbinding.

Studier med patienter med nedsat nyrefunktion viser, at udskillelse af lamivudin påvirkes af renal dysfunktion. DUTREBIS bør ikke gives til patienter med kreatininclearance på <50 ml/min (se pkt. 4.2).

En interaktion med trimethoprim, der er en af bestanddelene i co-trimoxazol, medfører en stigning på 40% i eksponeringen for lamivudin ved terapeutiske doser. Dette kræver ikke justering af dosis, medmindre patienten også lider af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.5 og 4.2). Administration af co-trimoxazol sammen med lamivudin til patienter med nedsat nyrefunktion bør vurderes omhyggeligt.

Den tilsyneladende terminale halveringstid for raltegravir er ca. 9 timer med en kortere α -fase halveringstid (~1 time), der udgør det meste af AUC. Efter administration af en oral dosis radiomærket raltegravir udskiltes henholdsvis cirka 51% og 32% af dosen i fæces og urin. I fæces var kun raltegravir til stede, hvoraf størstedelen sandsynligvis stammer fra hydrolyse af raltegravir-glucuronid udskilt i galden, som det sås i de prækliniske dyrearter. To komponenter, nemlig raltegravir og raltegravir-glucuronid, påvistes i urinen og udgjorde henholdsvis cirka 9 % og 23 % af dosen. Den primære cirkulerende komponent var raltegravir, som repræsenterede cirka 70% af den samlede radioaktivitet. Den resterende radioaktivitet i plasma udgjordes af raltegravir-glucuronid. Studier med anvendelse af isoformselektive kemiske hæmmere og UDP-glucuronosyltransferaser (UGT) udtrykt via cDNA viser, at UGT1A1 er det enzym, der hovedsageligt er ansvarligt for dannelsen af raltegravir-glucuronid. Data indikerer således, at raltegravirs væsentligste clearance-mekanisme hos mennesker er UGT1A1-medieret glucuronidering.

UGT1A1-polymorfisme

I en sammenligning af 30 forsøgspersoner, der fik raltegravir, med *28/*28 genotype med 27 forsøgspersoner med vildtype genotype var den geometriske middelforhold (90% CI) af AUC 1,41 (0,96; 2,09) og den geometriske middelforhold af C_{12h} var 1,91 (1,43; 2,55). Dosisjustering anses ikke for at være nødvendig hos patienter med nedsat UGT1A1-aktivitet på grund af genetisk polymorfisme.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

DUTREBIS' farmakokinetik i den pædiatriske population er ikke undersøgt i kliniske studier. DUTREBIS bør ikke anvendes til børn under 6 år eller til patienter, der vejer under 30 kg på grund af kravet om vægtbaseret dosering hos denne patientpopulation.

Doseringsregimet for lamivudinkomponenten i DUTREBIS i den pædiatriske population er det samme som for den enkelte komponent (EPIVIR).

Raltegravir-komponenten i DUTREBIS (300 mg raltegravir) i fast-dosis kombinationstabletten var ikke bioækvivalent med hensyn til C_{12} , men på baggrund af de farmakokinetiske/farmakodynamiske modeller forventes ingen klinisk betydningsfulde forskelle i eksponeringen for raltegravir. På baggrund af modellering og simulering ved anvendelse af farmakokinetiske data for raltegravir hos voksne, blev farmakokinetikken for raltegravir i DUTREBIS hos børn fremskrevet og resulterede i eksponeringer, som tidligere er blevet påvist som sikre og effektive hos voksne.

DUTREBIS' farmakokinetik hos børn under 6 år er ikke fastlagt.

Ældre

Dosisjustering af DUTREBIS er ikke nødvendig på baggrund af alder. Lamivudins farmakokinetik efter administration til patienter over 65 år er ikke undersøgt; der var dog ingen klinisk betydningsfuld virkning på grund af alder på raltegravirs farmakokinetik i det undersøgte aldersinterval (19 til 71 år, med kun få (8) forsøgspersoner over 65 år).

Køn, race, BMI

Dosisjustering af DUTREBIS er ikke nødvendig på grund af køn, race eller BMI. Der var ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle på grund af køn, race eller BMI (*Body Mass Index*) for raltegravir hos voksne.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført studier med DUTREBIS hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion. Anbefalingerne er baseret på tilgængelige data fra de enkelte komponenter. DUTREBIS bør ikke gives til patienter med kreatininclearance <50 ml/min. Nyrefunktionen skal monitoreres hos patienter, hvor nedsat nyrefunktion er mest sandsynlig. Hvis kreatininclearance falder til <50 ml/min, skal DUTREBIS ændres til et behandlingsregime med de enkelte komponenter (lamivudin og raltegravir). Se produktresuméet for de enkelte komponenter i DUTREBIS for oplysninger om dosering. Da det ikke er kendt, i hvor høj grad DUTREBIS er dialyserbart, frarådes dosering før dialyse (se pkt. 4.2).

Lamivudins farmakokinetiske egenskaber er vurderet i en lille gruppe af hiv-1-inficerede voksne med nedsat nyrefunktion.

Eksponering (AUC_{∞}), $C_{\max}$ og halveringstid øgedes med aftagende nyrefunktion (udtrykt ved kreatininclearance). Tilsyneladende total oral clearance (Cl/F) af lamivudin faldt, når kreatininclearance faldt. $T_{\max}$ blev ikke signifikant påvirket af nyrefunktionen.

For raltegravir er renal clearance af uomdannet lægemiddel en ubetydelig eliminationsvej. Der blev udført et studie af raltegravirs farmakokinetik hos voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion. Desuden blev nedsat nyrefunktion vurderet i den samlede farmakokinetiske analyse. Der var ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle mellem patienter med svært nedsat nyrefunktion og raske forsøgspersoner.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier med DUTREBIS hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion. Anbefalingerne er baseret på tilgængelige data fra de enkelte komponenter. Dosisjustering er ikke nødvendig for DUTREBIS hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

Lamivudins farmakokinetik er vurderet hos voksne med nedsat leverfunktion. De farmakokinetiske parametre ændredes ikke ved aftagende leverfunktion; dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion. Lamivudins sikkerhed og virkning er ikke fastlagt ved tilstedeværelse af dekompenaseret leversygdom.

Raltegravir elimineres primært ved glucuronidering i leveren. Hos voksne var der ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske forskelle mellem patienter med moderat nedsat leverfunktion og raske forsøgspersoner. Effekten af svært nedsat leverfunktion på raltegravirs farmakokinetik er ikke undersøgt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Farmakokinetik under graviditet

Efter oral administration var lamivudins farmakokinetik den samme som hos ikke-gravide.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført dyrestudier med DUTREBIS. Følgende data er baseret på fund i individuelle studier med de enkelte komponenter i DUTREBIS (lamivudin og raltegravir).

Administration af høje doser lamivudin i dyretoksicitetsstudier var ikke forbundet med nogen større organotoksicitet. Ved de højeste doser sås en mindre påvirkning af indikatorer for lever- og nyrefunktion samt af og til reduktioner af levervægt. Af klinisk relevans sås reduktion i antallet af røde blodlegemer og neutropeni.

Der er udført præ-kliniske toksikologistudier, inklusive konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologien, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, udviklingstoksicitet og juvenil

toksicitet med raltegravir hos mus, rotter, hunde og kaniner. Virkninger med eksponeringsniveauer, der ligger tilstrækkeligt over de kliniske eksponeringsniveauer, tyder ikke på særlig fare for mennesker.

Mutagenicitet

Lamivudin var ikke mutagent i bakteriestudier, men viste som mange andre nukleosidanaloger aktivitet i en *in vitro*-cytogenprøve og i muselymfomcelletesten. Lamivudin var ikke genotoksisk *in vivo* ved doser, der medførte plasmakoncentrationer omkring 40-50 gange højere end de forventede kliniske plasmakoncentrationer. Da lamivudins mutagene aktivitet *in vitro* ikke kunne bekræftes *in vivo*, kan det konkluderes, at der ikke skulle være risiko for genotoksicitet hos patienter i behandling med lamivudin.

Et transplacentalt genotoksicitetsstudie udført hos aber sammenlignede zidovudin alene med kombinationen af zidovudin og lamivudin i human-ækvivalente doser. Studiet viste, at fostre, der *in utero* blev udsat for kombinationsbehandlingen, opretholdt et højere niveau af nukleosid-analogt DNA i flere føtale organer, og de udviste også tegn på øget telomerforkortning i forhold til dem, der kun fik zidovudin. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke.

Der blev ikke observeret tegn på mutagenicitet eller genotoksicitet i *in vitro*-mikrobielle mutagentests (Ames' test), *in vitro*-alkaliske elueringsbestemmelser for DNA-beskadigelse og *in vitro*- og *in vivo*-kromosomafvigelsesstudier med raltegravir.

Karcinogenicitet

Resultaterne af langtidskarcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste ikke et karcinogent potentiale med relevans for mennesker.

Et karcinogenicitetsstudie med raltegravir i mus viste ingen potentiel karcinogenicitet. Ved det højeste dosisniveau, 400 mg/kg/dag i hunmus og 250 mg/kg/dag i hanmus, var den systemiske eksponering sammenlignelig med eksponeringen ved kliniske doser på 400 mg to gange dagligt. Hos rotter blev der identificeret tumorer (planocellulært karcinom) i næsen/nasopharynx ved doser på 300 og 600 mg/kg/dag hos hunrotter og 300 mg/kg/dag hos hanrotter. Disse neoplasier kan være opstået ud fra lokal aflejring og/eller aspiration af lægemiddelstoffet i næsen/nasopharynx slimhinder under dosering via oral sonde og efterfølgende kronisk irritation og inflammation; dette er sandsynligvis af begrænset relevans for den tilsigtede kliniske anvendelse. Ved NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) var den systemiske eksponering sammenlignelig med eksponeringen ved kliniske doser på 400 mg to gange dagligt. Genotoksikologiske standardstudier til evaluering af mutagenicitet og klastogenicitet var negative.

Udviklingstoksicitet

Raltegravir var ikke teratogent i studierne af udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner. En lille stigning i forekomsten af overtallige ribben blev set hos rotteunger fra moderdyr, der havde været eksponeret for raltegravir i doser, der var cirka 4,4 gange højere end human eksponering ved 400 mg to gange dagligt baseret på AUC_{0-24h}. Der blev ikke observeret indvirkning på udviklingen ved eksponering, der var 3,4 gange højere end human eksponering ved 400 mg to gange dagligt baseret på AUC_{0-24h} (se pkt. 4.6). Der blev ikke observeret lignende fund hos kaniner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Hypromellose, 2910

Croscarmellosenatrium

Lactosemonohydrat

Siliciumdioxid, kolloid

Magnesiumstearat

MikrokrySTALLINSK cellulose

Filmovertræk
Hypromellose
Lactosemonohydrat
Triacetin
Gul jernoxid
Indigotin (E132)
Titandioxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Efter første åbning af lægemidlet er holdbarheden 30 dage under 30 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

For opbevaring efter første åbning af lægemidlet se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitetspolyethylen (HDPE) flaske med børnesikker pakning (HDPE) og folieforsegling.
Pakningsstørrelse: 1 flaske med 60 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 2BQ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1715/995/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGS- TILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidigt.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
lamivudin/raltegravir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg lamivudin og 300 mg raltegravir (som kalium)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/995/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

DUTREBIS

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Etiket til flaske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
lamivudin/raltegravir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg lamivudin og 300 mg raltegravir (som kalium).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

MSD + logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/995/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Dutrebis 150 mg/300 mg filmovertrukne tabletter lamivudin/raltegravir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Hvis du har et barn, der tager Dutrebis, skal du læse denne information grundigt sammen med barnet.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dutrebis
3. Sådan skal du tage Dutrebis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Dutrebis er

Dutrebis er et antiretroviralt lægemiddel, der anvendes til behandling af infektion med humant immundefekt-virus (hiv). Det indeholder de aktive stoffer lamivudin og raltegravir:

- Lamivudin tilhører en gruppe af lægemidler kaldet nukleosidanaloge revers-transkriptasehæmmere (NRTI'ere)
- Raltegravir tilhører en gruppe af lægemidler kaldet hiv-integrasehæmmere af gen-overførsel

Anvendelse

Dutrebis anvendes til behandling af hiv (humant immundefekt-virus). Hiv er det virus, som forårsager erhvervet immundefekt-syndrom (aids).

Dutrebis bruges sammen med andre lægemidler (kombinationsbehandling) til at behandle hiv-smittede voksne, unge og børn, som er mindst 6 år og vejer mindst 30 kg. Din læge har ordineret Dutrebis som middel til at hjælpe med at holde din hiv-infektion under kontrol.

Virkning

Når Dutrebis tages sammen med andre lægemidler kan det:

- nedsætte mængden af hiv i blodet (dette kaldes for din "virusbelastning")
- øge CD4-celletallet (en type hvide blodlegemer, der spiller en vigtig rolle i vedligeholdelsen af et sundt immunforsvar, der hjælper med at bekæmpe infektion).

Nedsættelse af hiv-mængden i blodet kan forbedre immunforsvarets funktion. Dette betyder, at kroppen bedre kan bekæmpe infektion.

Dutrebis hjælper også med at stoppe dannelsen af et enzym kaldet "hiv-integrase". Dette enzym hjælper hiv-virus med at formere sig i kroppen.

Dutrebis har måske ikke denne virkning hos alle patienter.

Dutrebis helbreder ikke hiv-infektion.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dutrebis

Tag ikke Dutrebis:

- hvis du er allergisk over for lamivudin, raltegravir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Dutrebis (angivet i punkt 6).

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Dutrebis, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Husk, at Dutrebis ikke helbreder hiv-infektion. Dette betyder, at du måske bliver ved med at få infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv, hvis du ikke tager Dutrebis efter lægens anvisning.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Dutrebis:

- hvis du tidligere har haft en depression eller en psykisk sygdom. Der er rapporteret om depression, herunder selvmordstanker og -adfærd, hos nogle patienter, som tager raltegravir (et af lægemidlerne i Dutrebis), især hos patienter, som tidligere har haft en depression eller en psykisk sygdom.
- hvis du har problemer med nyrerne. Din læge kan beslutte at ændre din dosis ved at anvende lægemidlerne i Dutrebis hver for sig.
- hvis du har tidligere haft problemer med leveren, herunder hepatitis B eller C. Din læge kan vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, før han/hun beslutter, om du kan tage dette lægemiddel. Du må ikke holde op med at tage Dutrebis uden at have talt med lægen om det.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Dutrebis.

Overføre hiv-infektion til andre

Hiv-infektion spredes ved kontakt med blod eller ved seksuel kontakt med en person, der har hiv. Du kan stadig smitte andre med hiv, selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral behandling. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer.

Hold øje med bivirkninger

Dutrebis kan give bivirkninger, som du skal drøfte med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet. Se punkt 4 for yderligere oplysninger om bivirkninger.

Hudproblemer

Kontakt straks lægen, hvis du får udslæt. Der er rapporteret om alvorlige og livstruende hudreaktioner og overfølsomhedsreaktioner hos nogle patienter, der tager raltegravir (et af lægemidlerne i Dutrebis).

Muskelproblemer

Kontakt straks lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du oplever uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed, mens du tager dette lægemiddel.

Infektioner

Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker symptomer på infektion, såsom:

- feber og/eller utilpashed.

Nogle patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft en type infektion, der kun forekommer under særlige betingelser (opportunistisk infektion), kan få tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner. Symptomerne vil vise sig kort efter, at hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som så gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling.

Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom:

- muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

Mælkesyreforgiftning

Nogle personer, der får Dutrebis eller lignende medicin, kan udvikle en bivirkning, der kaldes ”mælkesyreacidose” (mælkesyreforgiftning) og forstørret lever. Mælkeforgiftning skyldes ophobning af mælkesyre i kroppen. Det sker sjældent (kan forekomme hos 1 ud af 1.000 personer), men hvis det sker, kommer det normalt efter nogle få måneders behandling. Det kan være livstruende og kan sætte de indre organer ud af funktion.

- Personer, der har en leversygdom, eller personer, der er meget overvægtige, især kvinder, udvikler oftere mælkeforgiftning.

Undervejs i behandlingen holder lægen øje med tegn på mælkesyreforgiftning.

Fortæl det straks til lægen, hvis du har nogen af følgende tegn på mælkesyreforgiftning eller andre symptomer, som bekymrer dig:

- dyb, hurtig, besværet vejtrækning, døsighed, følelseshed eller svaghed i arme eller ben, kvalme eller opkastning, mavesmerter.

Knogleproblemer

Nogle patienter, som får kombinationsbehandling mod hiv, kan udvikle en knoglesygdom, som hedder osteonekrose (hvor knoglevævet dør pga. manglende blodforsyning til knoglen). Dette er mest sandsynligt ved langtidsbehandling mod hiv, alvorlig skade på immunsystemet, overvægt eller alkoholforbrug eller brug af lægemidler, der hedder kortikosteroider (binyrebarkhormon).

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker tegn på osteonekrose:

- ledstivhed, ledsmerter (især i hofte, knæ og skulder) samt besvær med at bevæge dig.

Kroppen kan ændre facon

Fortæl det til din læge, hvis du oplever, at din krop ændrer facon. Personer, der er i behandling med antiretrovirale lægemidler, opdager måske en ad vejen, at deres krop ændrer facon. Dette skyldes ændringer i fedtfordelingen:

- fedt kan forsvinde fra ben, arme eller ansigt. Der kan ophobes ekstra fedt rundt om maven eller på brysterne eller de indre organer. Fedtpukler (nogle gange kaldet bøffelnakke) kan vise sig i nakken. Årsagen til disse ændringer kendes endnu ikke, eller om de påvirker helbredet på længere sigt.

Nogle personer, der tager Dutrebis eller andre antiretrovirale lægemidler, kan få andre bivirkninger, som kan ses i de blodprøver, de får taget:

- forhøjet indhold af mælkesyre i blodet, som i sjældne tilfælde kan føre til mælkesyreforgiftning, forhøjet indhold af sukker og fedt (triglycerider og kolesterol) i blodet, resistens over for insulin (hvis du er diabetiker, skal din insulindosis måske ændres for at regulere blodsukkeret).

Børn og unge

Dutrebis må ikke anvendes til børn under 6 år.

Brug af anden medicin sammen med Dutrebis

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes, at Dutrebis kan påvirke virkningen af anden medicin, ligesom anden medicin kan påvirke virkningen af Dutrebis.

Dutrebis må ikke tages sammen med følgende lægemidler. Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager, for nylig har taget eller vil tage:

- medicin, der indeholder lamivudin – anvendes til behandling af hiv eller hepatitis B.
- medicin, der indeholder raltegravir eller emtricitabin – anvendes til behandling af hiv.
- høje doser af cotrimoxazol – anvendes til behandling af infektioner.
- trimethoprim – anvendes til behandling af infektioner

- interferoner (immunstimulerende midler), som tages med eller uden ribavirin – anvendes til behandling af hepatitis.
- cladribin – anvendes til behandling af hårcelleleukæmi (en sjælden kræftform, der udvikler sig langsomt i blod og knoglemarv).
- syreneutraliserende medicin, der indeholder aluminium eller magnesium – anvendes til behandling af for meget mavesyre. Tal med lægen om andre lægemidler, du kan tage mod for meget mavesyre.
- rifampicin – anvendes til behandling af infektioner såsom tuberkulose. Rifampicin kan nedsætte koncentrationen af raltegravir (et af lægemidlerne i Dutrebis). Lægen kan beslutte at ændre din dosis ved at anvende lægemidlerne i Dutrebis hver for sig, hvis du tager rifampicin.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Dutrebis må ikke bruges under graviditet.
- Kvinder med hiv må ikke amme, da spædbørn kan blive smittet med hiv gennem modermælken. Tal med din læge om, hvordan du bedst giver dit barn mad.

Spørg din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin, hvis du er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke arbejde med maskiner, køre bil eller cykle, hvis du føler dig svimmel, efter du har taget dette lægemiddel.

Dutrebis filmovertrukne tabletter indeholder lactose

Hvis du af din læge har fået at vide, at der er visse sukkerarter, du ikke kan tåle, skal du tale med lægen, før du tager denne medicin.

3. Sådan skal du tage Dutrebis

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sundhedspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet. Dutrebis skal tages sammen med anden hiv-medicin.

Hvor meget skal du tage

Voksne, børn og unge

Den anbefalede dosis er 1 tablet to gange dagligt.

Indtagelse af lægemidlet

- Slug tabletten ned (lad være med at knuse den eller tygge den).
- Dette lægemiddel kan indtages med eller uden mad eller drikke.

Hvis du har taget for meget Dutrebis

Tag ikke flere tabletter, end lægen anbefaler. Hvis du har taget for mange tabletter, skal du kontakte lægen.

Hvis du har glemt at tage Dutrebis

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis du opdager det inden for 6 timer, skal du tage tabletten straks. Hvis du opdager det efter 6 timer, skal du springe denne tablet over og tage de næste doser som sædvanlig.

Hvis du holder op med at tage Dutrebis

Det er vigtigt, at du tager Dutrebis nøjagtigt, som din læge har anvist. Hold ikke op med at tage lægemidlet da:

- Det er meget vigtigt at tage al din hiv-medicin som foreskrevet og på det rigtige tidspunkt på dagen. Dette hjælper medicinen til at virke bedre. Det nedsætter også risikoen for, at medicinen ophører med at bekæmpe hiv (også kaldet medicinresistens).
- Når dine Dutrebis-tabletter er ved at være brugt op, skal du hente flere hos din læge eller på apoteket, fordi det er meget vigtigt ikke at være uden medicin, selv i kort tid. Under en kort afbrydelse af medicinen, kan mængden af virus i blodet stige. Dette kan betyde, at hiv-virus kan udvikle resistens over for Dutrebis og dermed blive vanskeligere at behandle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Dutrebis indeholder to lægemidler: lamivudin og raltegravir. Bivirkningerne for begge lægemidler i Dutrebis er opstillet nedenfor.

Alvorlige bivirkninger

Søg straks læge, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Disse er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Herpesinfektion, fx helvedesild
- Blodmangel, fx pga. jernmangel
- Tegn og symptomer på infektion eller betændelse
- Psykisk lidelse
- Selvmordshensigt eller -forsøg
- Betændelse i mave/slimhinde
- Leverbetændelse (hepatitis), når hepatitis giver symptomer, kan disse være: mavesmerter; kvalme og
- opkastning; manglende appetit; gulsot som er, når huden eller det hvide i øjnene bliver gult
- Leversvigt (leveren holder op med at fungere, hvilket kan medføre kraftig blødning, hævelse og vejrtrækningsproblemer)
- Allergisk udslæt (med røde pletter eller skjolder, nogle gange med blærer og hævelse af huden)
- Visse typer nyrtesygdomme, herunder tilstande hvor nyrerne mister evnen til at fjerne affaldsstoffer og overskydende vand fra blodbanen. Efterhånden som affaldsstoffer og væske ophobes, bliver andre kropsfunktioner påvirket. Dette kan medføre komplikationer
- Indtagelse af større mængde lægemiddel end anbefalet.

Disse er sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Mælkesyreforgiftning – tegn og symptomer inkluderer dyb, hurtig, besværet vejrtrækning, døsighed, følelseshed eller svaghed i arme eller ben, kvalme eller opkastning, mavesmerter.

Søg straks læge, hvis du bemærker en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Andre bivirkninger

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Hovedpine, svimmelhed
- Kvalme eller opkastning, diarré, mavesmerter
- Træthed, mangel på energi, søvnbesvær (insomni)
- Feber, generel følelse af ubehag
- Muskelsmerter og ubehag, ledsmerter
- Hoste, irriteret eller løbende næse
- Udslæt, hårtab (alopeci)

- Nedsat appetit
- Unormale drømme, mareridt, unormal adfærd, nedtrykthed og manglende selvværd
- Snurrende fornemmelse
- Oppustethed, usædvanlig meget luft i mave eller tarme, fordøjelsesproblemer, opstød
- Udslæt (oftest ved anvendelse sammen med darunavir)
- Forhøjede leverværdier ved blodprøver, unormalt antal hvide blodlegemer, øget indhold af fedt i blodet (såsom kolesterol og triglycerider), forhøjede enzymniveauer fra spytkirtler eller bugspytkirtel

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Infektion i hårsækkene, influenza, hudinfektion fremkaldt af virus, infektion i øvre luftveje (såsom betændelse i næsehulen eller bihulerne omkring næsen; almindelig forkølelse), infektion i lymfeknuderne (kirtler i halsen, armhulen eller lysken)
- Vorter
- Lavt antal hvide blodlegemer, som bekæmper infektion; smerter eller hævede kirtler (lymfeknuder) i halsen, i armhulerne og lysken
- Allergisk reaktion
- Øget appetit, sukkesyge (diabetes), højt indhold af sukker i blodet, vold om tørst, alvorligt vægttab, unormal fordeling af kropsfedt
- Angst, forvirring, nedtrykthed, humørsvingninger, panikanfald
- Hukommelsestab, smerter i hænderne på grund af tryk på nerver, opmærksomhedsforstyrrelse, svimmelhed i forbindelse med hurtig ændring af stilling, smagsforstyrrelse, øget søvnbehov, mangel på energi, glemksomhed, migrænelignende hovedpine, nedsat følesans, følelsesløshed eller svaghed i arme og/eller ben, snurrende fornemmelse, søvnighed, spændingshovedpine, natten dårlig søvnkvalitet
- Synsforstyrrelser
- Summende, hvislende, fløjttende, ringende eller anden vedvarende støj i ørerne
- Hjerteranken, langsom hjerterytme, hurtig eller uregelmæssig hjerterytme
- Hædture, forhøjet blodtryk
- Grov, hæs eller anstrengt stemme, næseblod, stoppet næse
- Smerter i øverste del af maven, gener i endetarmen, forstoppelse, mundtørhed, halsbrand, synkesmerter, betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis), sår eller ømhed i maven eller øvre del af mave-tarm-kanalen, blødning fra endetarmen, mavegener, tandkødsbetændelse, hævet, rød, øm tunge
- Ophobning af fedt i leveren
- Uren hud (akne), usædvanligt hårtab eller udtynding af hår, rødme af huden, unormal fordeling af fedt på kroppen, som kan omfatte fedttab fra ben, arme og ansigt og øget fedt på maven, hurtig svedafsondring, nattesved, fortykkelse af huden og kløe i huden på grund af gentagen kladsen, hudlæsioner, tør hud
- Rygsmerter, smerter i knogler/muskler, muskelømhed eller -svaghed, nakkesmerter, smerter i arme eller ben, senebetændelse, nedsat mængde af knoglemineral
- Nyresten, natlig vandladning, nyrecyster
- Impotens, brystforstørrelse hos mænd, symptomer på overgangsalder
- Gener i brystet, kuldegysninger, hævelser i ansigtet, anspændthed, hævelse på halsen, hævede hænder, ankler eller fødder, smerter
- Blodprøver som viser et fald i antallet af blodplader i blodet (celler der får blodet til at størkne), blodprøver som viser nedsat nyrefunktion, forhøjet mængde muskelenzymer i blodet, sukker i urinen; røde blodlegemer i urinen, vægtøgning; øget taljemål, nedsat blodprotein (albumin), forlængelse af blodets størkningstid, blodprøver som viser et lavt antal røde blodlegemer (anæmi)

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Alvorlig allergisk reaktion, der fører til hævelse af ansigt, tunge eller hals, hvilket kan give synkebesvær eller åndedrætsbesvær
- Nedbrydning af muskelvæv

- Problemer med leveren, fx at huden og det hvide i øjnene bliver gult, forstørret lever eller fedtlever
- Blodprøver som viser en stigning i et enzym, der kaldes amylase

Meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- Blodprøver som viser, at knoglemarven ikke kan danne nye røde blodlegemer (aplasti med umodne røde blodlegemer (pure red cell aplasia eller PRCA))

Yderligere bivirkninger hos børn og unge

- Hyperaktivitet

Der er set muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed i forbindelse med behandling med raltegravir.

Patienter med hiv har større risiko for at få cancer end patienter uden sygdommen. I kliniske studier var antallet af hiv-patienter, der fik raltegravir, og som fik cancer, det samme som for patienter, der fik anden hiv-medicin.

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker nogen af ovennævnte bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dutrebis indeholder:

- Aktive stoffer: lamivudin og raltegravir. Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg lamivudin og 200 mg raltegravir (som kalium).
- Øvrige indholdsstoffer: hypromellose (2910), croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat, siliciumdioxid (kolloid), magnesiumstearat og mikrokrySTALLinsk cellulose. Derudover indeholder filmovertrukket følgende inaktive indholdsstoffer: hypromellose, lactosemonohydrat, triacetin, gul jernoxid, indigotin (E132) og titandioxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Den filmovertrukne tablet er oval, grøn, mærket med "144" på den ene side. Der findes en pakningsstørrelse: 1 flaske med 60 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 4423 (+356 99917558)
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 38 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
medicinsinfo@merck.com

UK

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.