

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DUTREBIS 150 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg lamivudiini ja 300 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana).

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 39,70 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roheline ovaalne tablett, mille ühel küljel on märgistus „144”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

DUTREBIS kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 6 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 30 kg, kellel ei esine käesolevalt ega anamneesis viiruse resistentsust integraasi ahela ülekande inhibiitorite ja nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite klassi viirusevastaste ainete suhtes (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

DUTREBIS tuleb kasutada kombinatsioonis muu aktiivse retroviirusevastase raviga (*anti-retroviral therapy*, ART) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed (6...11 aasta vanuses kehakaaluga vähemalt 30 kg)

Soovitatav annus on üks tablett (150 mg lamivudiini/300 mg raltegraviiri) kaks korda ööpäevas.

Raltegraviiri on saadaval ka närimistabletina lastele kehakaaluga vähemalt 11 kg ning suukaudse suspensiooni graanulitena imikutele ja väikelastele alates 4 nädala vanusest ning kehakaaluga vähemalt 3 kg kuni alla 20 kg. Lisateabe saamiseks annustamise kohta vt närimistableti ja suukaudse suspensiooni graanulite ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Lamivudiin on saadaval ka suukaudse lahuseks üle kolme kuu vanustele lastele kehakaaluga alla 14 kg või patsientidele, kes ei ole võimelised tablette neelama.

Maksimaalne annus on üks tablett kaks korda ööpäevas.

Nõuanne vahelejäänud annuste kohta

Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid DUTREBISi määratud annuse esimesel võimalusel, kui DUTREBISi võtmisega on hilinetud selle tavalisest võtmise ajast kuni 6 tundi. Kui seda märgatakse

tavalisest annuse võtmise ajast enam kui 6 tundi hiljem, ei tohi vahelejäanud annust võtta ning patsient peab jätkama tavapärase annustamisskeemi alusel.

Eakad

Lamivudiini ja raltegraviiri kasutamise kohta eakatel on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb DUTREBISist nendel patsientidel kasutada ettevaatusega. Neerufunktsiooni tuleb jälgida, kuna lamivudiin eritub põhiliselt neerude kaudu ja vanematel inimestel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon. Neerufunktsiooni halvenemise korral võib vajalikuks osutuda DUTREBISi vahetamine üksikkomponentide (lamivudiini ja raltegraviiri) vastu. Annustamisjuhiseid vt DUTREBISi üksikkomponentide ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Neerukahjustus

DUTREBISist ei tohi kasutada patsientidel kreatiniinikliirensiga < 50 ml/min. Neerufunktsiooni tuleb jälgida patsientidel, kellel esineb suurema tõenäosusega neerufunktsiooni halvenemine. Kui kreatiniinikliirens väheneb alla 50 ml/min, tuleb DUTREBIS vahetada üksikkomponentide (lamivudiini ja raltegraviiri) vastu. Annustamisjuhiseid vt DUTREBISi üksikkomponentide ravimi omaduste kokkuvõtetest. Kuna ei ole teada, mil määral on DUTREBIS organismist eemaldatav dialüüsi teel, tuleb vältida ravimi manustamist enne dialüüsi (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja DUTREBISi annust kohandada. Lamivudiini ja raltegraviiri ohutus ja efektiivsus raskete kaasuvate maksafunktsiooni häiretega patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu tuleb DUTREBISist kasutada raskel maksakahjustusega patsientidel ettevaatlikult (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Lapsed

DUTREBISist ei tohi kasutada alla 6 aasta vanustel lastel. Annustamisel alla 6-aastastele ja alla 30 kg kaaluvatele lastele tuleb DUTREBISi üksikkomponentide annused kohandada sõltuvalt kehakaalust. Annustamisjuhiseid vt DUTREBISi üksikkomponentide ravimi omaduste kokkuvõtetest. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Suukaudne.

DUTREBISi tablette võib manustada koos toiduga või ilma.

Tabletid tuleb neelata tervelt, neid ei tohi purustada ega närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

DUTREBISist ei ole soovitatav kasutada monoteeraapiana.

Depressioon

Raltegraviiri kasutamisel on teatatud depressioonist, sealhulgas suitsidaalsest mõtlemisest ja käitumisest; eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatiline haigus.

DUTREBISi manustamisel patsientidele, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatiline haigus, peab olema ettevaatlik.

Neerukahjustus

DUTREBISist ei tohi kasutada patsientidel kreatiniinikliirensiga < 50 ml/min. Neerufunktsiooni tuleb jälgida patsientidel, kellel esineb suurema tõenäosusega neerufunktsiooni halvenemine. Kui kreatiniinikliirens väheneb alla 50 ml/min, tuleb DUTREBIS vahetada üksikkomponentide (lamivudiini ja raltegraviiri) vastu (vt lõik 4.2). Annustamisjuhiseid vt DUTREBISi üksikkomponentide ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Oportunistlikud infektsioonid

Lamivudiini või mis tahes muud ART-i saavatel patsientidel võivad jätkuvalt tekkida oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid jääma HIV-infektsiooniga seotud haiguste ravikogemusega arstide hoolika järelevalve alla.

HIV-i ülekanne

Patsiente tuleb teavitada sellest, et praegune retroviirusevastane ravi ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning ei ole tõestatud, et see hoiaks ära HIV-i vere kaudu teistele ülekandumise riski. Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

Viirusevastase ravi ebaõnnestumine ja resistentsuse teke

Üldiselt täheldati raltegraviiri farmakokineetikas märkimisväärset intra- ja interindividuaalset varieeruvust (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Raltegraviiril on resistentsuse geneetiline barjäär suhteliselt madal. Seega, kui võimalik, tuleb DUTREBISist manustada koos muu aktiivse ART-iga, vähendamaks viirusevastase ravi ebaõnnestumise ja resistentsuse tekke võimalust (vt lõik 5.1).

Pankreatiit

Lamivudiini kasutamisel on harvadel juhtudel tekkinud pankreatiit. Siiski ei ole selge, kas need juhud põhjustas ART või ravitav HIV-infektsioon. Kui ilmnevad pankreatiidile viitavad kliinilised nähud, sümptomid või laboratoorsed kõrvalekalded, tuleb ravi DUTREBISega otsekohe lõpetada.

Laktoatsidoos

Nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite (*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI-d), näiteks lamivudiini kasutamisel on teatatud laktoatsidoosi tekkest, millega tavaliselt kaasnevad hepatomegalia ja maksasteatoos. Varajased sümptomid (sümptomaatiline hüperlakteemia) on healoomulised seedetrakti sümptomid (iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu), mittespetsiifiline halb enesetunne, isutus, kaalulangus, respiratoorsed sümptomid (kiire ja/või sügav hingamine) või neuroloogilised sümptomid (sh motoorne nõrkus).

Laktoatsidoosi suremus on kõrge ja see võib olla seotud pankreatiidi, maksa- või neerupuudulikkusega.

Laktoatsidoos tekkis üldjuhul pärast mõne- või mitmekuulist ravi.

Ravi NRTI-dega tuleb lõpetada, kui tekib sümptomaatiline hüperlakteemia ja metaboolne/laktoatsidoos, progresseeruv hepatomegalia või aminotransferaaside aktiivsuse kiire tõus.

NRTI-de manustamisel peab olema ettevaatlik kõigi patsientide (eriti rasvumusega naiste) puhul, kellel esinevad hepatomegalia, hepatiit või muud maksahaiguse või maksasteatoosi teadaolevad riskitegurid (sealhulgas teatud ravimid ja alkohol). Erilise riskirühma võivad moodustada alfa1-makroglobuliinemia ja ribaviiriiniga ravi saavad C-hepatiidi koinfektsiooniga patsiendid.

Riskirühma patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja DUTREBISest annust kohandada. Lamivudiini ja raltegraviiri ohutus ja efektiivsus raskete kaasuvate maksafunktsiooni häiretega patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu tuleb DUTREBISist kasutada raske maksakahjustusega patsientidel ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Olemasoleva maksahaiguse, sealhulgas kroonilise hepatiidiga patsientidel esineb kombineeritud retroviirusevastase ravi (*combined antiretroviral therapy*, CART) ajal sagedamini maksatalitluse

häireid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse halvenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

B- või C-hepatiidi koinfektsiooniga HIV patsiendid

ART-i saaval kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksaga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Arstid peavad järgima kehtivaid HIV-i ravijuhiseid, et tagada optimaalne HIV-infektsiooni ravi patsientidel, kes on samaaegselt nakatunud HBV-ga (*hepatitis B virus*, B-hepatiidi viirus). Kui patsiendid saavad B- või C-hepatiidi tõttu samaaegselt viirusevastast ravi, vt ka nende ravimpreparaatide asjakohast ravimteavet. Kui DUTREBIS jäetakse ära B-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel, on soovitatav nii maksafunktsiooni näitajate kui ka HBV replikatsiooni markerite perioodiline kontroll, kuna lamivudiinravi lõpetamise tagajärjel võib tekkida hepatiidi ägenemine.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse mitmeteguriliseks (sh kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarbimine, raske immunosupressioon, suurem kehamassiindeks), on osteonekroosi juhtumid tavaliselt täheldatud kaugelearenenud HIV-infektsiooniga ja/või pikaajalist CART-i saaval patsientidel. Patsientidele tuleb anda nõu, et nad pöörduksid arsti poole, kui neil esineb liigeste valutavust ja valu, liigesjäikust või liikumise piiratudust.

Lipodüstroofia

HIV-infektsiooniga patsientidel on CART-i seostatud rasva ümberjaotumisega organismis (lipodüstroofia). Selle pikaajalised tagajärjed ei ole hetkel teada. Teatav mehhanismi kohta puudub täielik teave. Hüpoteesina on esitatud seost vistseraalse lipomatoosi ja proteaasi inhibiitorite (PI-d) ning lipoatroofia ja NRTI-de vahel. Suuremat lipodüstroofia riski on seostatud individuaalsete teguritega nagu kõrgem vanus ja ravimiga seotud teguritega nagu ART-i pikem kestus ja sellega seotud ainevahetushäired. Arstlik läbivaatus peab hõlmama rasva ümberjaotumise füüsiliste nähtude hindamist. Kaaluda tuleb lipiidide määramist paastusveres ja glükoosi määramist veres. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele (vt liik 4.8).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib CART-i alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsiseid kliinilisi seisundeid või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud esimese mõne nädala või kuu jooksul pärast CART-i alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni korral on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Cushingi tõbe), kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni varieerub enam ning need juhud võivad ilmned a mitmeid kuid pärast ravi alustamist.

Mitokondriaalne düsfunktsioon

In vitro ja *in vivo* on näidatud, et nukleosiidsed ja nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid põhjustavad erineva raskusega kahjustusi mitokondrites. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid NRTI-dega kokku *in utero* ja/või postnataalselt. Peamised kirjeldatud kõrvaltoimed on hematoloogilised häired (aneemia, neutropeenia), metaboolsed häired (hüperlakteemia, hüperlipaseemia). Need muutused on sageli mööduvad. Kirjeldatud on ka mõnesid hilise tekkega närvisüsteemi häireid (hüpertoonia, kramp, käitumishäired). Praegu ei ole teada, kas närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Kõikidele lastele, kes puutuvad nukleosiidsete ja nukleotiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega kokku *in utero* (isegi HIV-negatiivsed lapsed), tuleb teha kliinilised ja laboratoorsed järeluurinud ning vastavate nähtude või sümptomite ilmnemisel uurida neid põhjalikult võimaliku mitokondriaalse düsfunktsiooni suhtes.

Müopaatia ja rabdomüolüüs

Raltegraviri kasutamisel on teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi esinemisest. DUTREBISist tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on varem esinenud müopaatiat või rabdomüolüüsi või kellel

esineb mis tahes riskitegureid, sh nende seisundite tekkimisega seostatud teiste ravimite kasutamist (vt lõik 4.8).

Manustamine koos teiste ravimitega

DUTREBIS ei tohi manustada koos teiste lamivudiini, raltegraviiri või emtritsitabiini sisaldavate ravimitega.

Lamivudiini kombineerimine kladribiiniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Raltegraviiri manustamine koos alumiiniumi ja magneesiumi sisaldavate antatsiididega põhjustab raltegraviiri plasmakontsentratsiooni vähenemist. DUTREBISe manustamine koos alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiididega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

DUTREBIS ei tohi manustada koos rifampitsiiniga, sest see põhjustab raltegraviiri plasmakontsentratsiooni vähenemist (vt lõik 4.5); mõju raltegraviiri efektiivsusele on teadmatu. Kui rifampitsiini manustamist ei ole võimalik vältida, võib DUTREBISelt üle minna ravile üksikkomponentidega (lamivudiini ja raltegraviiriga). Annustamisjuhiseid vt DUTREBISe üksikkomponentide ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Lisaks peab olema ettevaatlik ka DUTREBISe manustamisel koos teiste tuguvato meliste uridiini difosfaatglükuronosüültransferaasi (UGT) 1A1 indutseerijatega.

Rasked naha- ja ülitundlikkusreaktsioonid

Rasketest, potentsiaalselt eluohtlikest ja surmaga lõppenud naha reaktsioonidest on teatatud raltegraviiri võtvatel patsientidel, kes on enamikel juhtudel võtnud raltegraviiri koos teiste nende reaktsioonide tekkimisega seostatud ravimitega. Nende juhtude seas on Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. Teatatud on ka ülitundlikkusreaktsioonidest, millele olid iseloomulikud lööve, süsteemsed sümptomid ja mõnede organite funktsiooni häired, sh maksapuudulikkus. Kui tekivad raskete naha- või ülitundlikkusreaktsioonide nähud ja sümptomid (sealhulgas, kuid mitte ainult, raske lööve või lööve koos palavikuga, üldine halb enesetunne, väsimus, lihas- või liigesvalu, villid, kahjustused suus, kehv nägemine, näoturse, hepatiit, eosinofiilia, angioödeem), tuleb otsekohe lõpetada DUTREBISe ja teiste selliseid reaktsioone põhjustada võivate ravimite võtmine. Jälgida tuleb patsiendi kliinilist seisundit, sh maksa aminotransferaase, ning alustada sobivat ravi. Kui pärast raske lööbe tekkimist viivitada DUTREBIS-ravi või teiste seda potentsiaalselt põhjustada võinud ravimite manustamise lõpetamisega, võib selle tagajärjel tekkida eluohtlik seisund.

Lööve

Löövet esines sagedamini varem ravi saanud patsientidel, kes said raltegraviiri ja darunaviiri sisaldavaid raviskeme, võrreldes patsientidega, kes said raltegraviiri ilma darunaviirita või darunaviiri ilma raltegraviirita (vt lõik 4.8).

Laktoos

DUTREBISe õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna DUTREBIS sisaldab lamivudiini ja raltegraviiri, võivad nende ravimite eraldi kasutamisel tuvastatud koostoimed tekkida DUTREBISe kasutamisel. Koostoimete uuringud nende ravimitega on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Lamivudiini metabolismis ei osale CYP3A, mistõttu ei ole koostoimed selle süsteemi kaudu metaboliseeruvate ravimitega (nt PI-d) tõenäolised.

In vitro uuringud näitavad, et raltegraviir ei ole tsütokroom P450 (CYP) ensüümide substraat ning ei inhibeeri CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP3A, ei indutseeri

CYP3A4 ega inhibeeri P-glükoproteiini vahendatud transporti. Nende andmete põhjal ei tohiks raltegraviir muuta farmakokineetikat ravimitel, mis on nende ensüümide või P-glükoproteiini substraadid.

Lamivudiin eritub peamiselt aktiivse renaalse sekretsiooni teel orgaanilise katioontransportsüsteemi kaudu. Arvestada tuleb koostoimete võimalusega teiste samaaegselt manustatavate ravimitega, eriti kui need erituvad peamiselt aktiivse renaalse sekretsiooni teel orgaanilise katioontransportsüsteemi kaudu (nt trimetoprim). Osaliselt samal teel erituvatel ravimitel (nt ranitidiin, tsimetidiin) ei ole koostoimeid lamivudiiniga. NRTI-d (nt didanosiin, zidovudiin) ei eritu sel teel ja neil ei ole tõenäoliselt koostoimeid lamivudiiniga.

In vitro ja *in vivo* uuringute alusel elimineerub raltegraviir peamiselt UGT1A1 vahendusel toimuva glükuronisatsiooni teel.

Kuigi *in vitro* uuringud näitasid, et raltegraviir ei ole UDP glükuronosültransferaaside (UGT-d) 1A1 ja 2B7 inhibiitor, ilmnnes ühes kliinilises uuringus, et mõningane UGT1A1 inhibeerimine *in vivo* võib toimuda bilirubiini glükuronisatsiooni käigus täheldatud mõjude tõttu. Siiski näib ebaõenäoline, et selle toime ulatus põhjustaks kliiniliselt olulisi ravimitevahelisi koostoimeid.

Raltegraviiri farmakokineetikas täheldati märkimisväärselt intra- ja interindividuaalse varieeruvust. Järgnevad andmed ravimite koostoimete kohta põhinevad geomeetrilistel keskmistel väärtustel; toimet konkreetsele patsiendile ei saa täpselt ennustada.

DUTREBise ja etraviriini koostoimete uuringus ei ilmnunud kliiniliselt olulisi koostoimeid raltegraviiri ja etraviriini vahel raltegraviiri suhtes. Nende ravimite koosmanustamisel ei ole vaja annuseid kohandada.

Trimetoprimi/sulfametoksasooli (160 mg/800 mg) manustamisel suureneb lamivudiini ekspositsioon 40% trimetoprimi tõttu; sulfametoksasool koostoimeid ei põhjustanud. DUTREBise annust ei ole vaja siiski kohandada, välja arvatud juhul, kui patsiendil on neerukahjustus (vt lõik 4.2). Lamivudiin ei mõjuta trimetoprimi ega sulfametoksasooli farmakokineetikat. Kui DUTREBise samaaegne manustamine on vajalik, siis tuleb patsiente kliiniliselt jälgida. Vältida tuleb DUTREBise manustamist koos ko-trimoksasooli suure annustega, mida kasutatakse *Pneumocystis carinii* pneumoonia ja toksoplasmoosi raviks.

Koos lamivudiiniga manustamisel täheldati zidovudiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) mõõdukat (28%) suurenemist, mis ei muuda aga oluliselt kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC). Zidovudiin ei mõjuta lamivudiini farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

In vitro inhibeeri lamivudiin kladribiini rakusisest fosforüülimist, mistõttu võib nende ravimite kombineeritud kasutamisel kliinilises praktikas kaasneda kladribiini toime kadumise oht. Mõned kliinilised leiad toetavad samuti võimalikku koostoimet lamivudiini ja kladribiini vahel. Seetõttu ei soovitata DUTREBist ja kladribiini samaaegselt kasutada (vt lõik 4.4).

Koostoimete uuringutes ei olnud raltegraviiril kliiniliselt olulist toimet etraviriini, maraviroki, tinnoviiri, hormonaalsete kontratseptiivide, metadooni, midasolaami või botsepreviiri farmakokineetikale.

Mõnedes uuringutes põhjustas raltegraviiri manustamine koos darunaviiriga vähesel määral darunaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemist; selle toime mehhanism on teadmata. Siiski ei tundu raltegraviiri mõju darunaviiri plasmakontsentratsioonile olevat kliiniliselt oluline.

DUTREBist ei tohi manustada koos rifampitsiiniga. Rifampitsiin vähendab raltegraviiri plasmakontsentratsiooni; mõju raltegraviiri efektiivsusele on teadmata. Ent kui rifampitsiini samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, võib DUTREBiselt üle minna ravile üksikkomponentidega (lamivudiini ja raltegraviiriga). Annustamisjuhiseid vt DUTREBise üksikkomponentide ravimi omaduste kokkuvõtetest. Arvestades, et raltegraviir metaboliseerub

peamiselt UGT1A1 kaudu, peab olema ettevaatlik ka DUTREBISe manustamisel koos teiste tugevate UGT1A1 indutseerijatega. Teiste ravimeid metaboliseerivate ensüümide tugevate indutseerijate, näiteks fenütoiini ja fenobarbitaali mõju UGT1A1-le ei ole teada. Nõrgema toimega indutseerijaid (nt efavirensi, nevirapiini, etraviriini, rifabutiini, glükokortikoide, liht-naistepuna, pioglitasoni) võib kasutada koos DUTREBISega.

DUTREBISe manustamisel koos ravimitega, mis on teadaolevalt tugevad UGT1A1 inhibiitorid (nt atasanaviir), võib suurendada raltegraviiri plasmakontsentratsiooni. Nõrgema toimega UGT1A1 inhibiitorite (nt indinaviiri, sakvinaaviiri) toimel võib samuti suurendada raltegraviiri plasmakontsentratsiooni, kuid atasanaviiriga võrreldes vähemal määral. Ka tenofoviir võib suurendada raltegraviiri plasmakontsentratsiooni, kuid selle toimemehhanism ei ole teada (vt tabel 1). Kliinilistes uuringutes sai suur osa patsientidest samaaegselt optimeeritud foonravi atasanaviiri ja/või tenofoviiriga, mis mõlemad suurendavad raltegraviiri plasmakontsentratsiooni. Atasanaviiri ja/või tenofoviiri kasutanud patsientidel täheldatud ohutusprofiil ei erinenud üldiselt nende patsientide omast, kes neid ravimeid ei kasutanud. Seetõttu ei ole vaja DUTREBISe annust kohandada.

DUTREBISe manustamine koos kahevalentseid metallikatioone sisaldavate antatsiididega võib vähendada raltegraviiri imendumist kelaatimise tõttu, põhjustades raltegraviiri plasmakontsentratsiooni vähenemist. Alumiiniumi ja magneesiumi sisaldava antatsiidi võtmine 6 tunni jooksul enne või pärast raltegraviiri manustamist vähendas oluliselt raltegraviiri sisaldust plasmas. Seega ei ole DUTREBISe manustamine koos alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiididega soovitatav. Raltegraviiri manustamine koos kaltsiumkarbonaati sisaldava antatsiidiga vähendas raltegraviirisaldust plasmas, kuid seda koostoimet ei peeta kliiniliselt oluliseks. Seega, kui DUTREBISi manustatakse koos kaltsiumkarbonaati sisaldavate antatsiididega, ei ole vaja annust kohandada.

DUTREBISe manustamine koos teiste mao pH-taset tõstvate ravimitega (nt omeprasooli ja famotidiiniga) võib suurendada imenduva raltegraviiri kogust ja põhjustada raltegraviiri plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt tabel 1). Kui faasi kliinilistes uuringutes olid ohutusandmed sarnased prootonpumba inhibiitorite või H₂-antagonistide võtnud patsientide alarühmas ja nendel, kes neid antatsiide ei võtnud. Seetõttu ei ole vaja prootonpumba inhibiitorite või H₂-antagonistide kasutamisel DUTREBISe annust kohandada.

Koostoimed DUTREBISe komponentide ja samaaegselt manustatud ravimite vahel on loetletud allolevas tabelis 1.

Tabel 1
Andmed farmakokineetiliste koostoimete kohta DUTREBISe üksikkomponentide ja teiste ravimite vahel

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused DUTREBISe samaaegse manustamise kohta
RETROVIRUSEVASTASED RAVIMID		
<i>Proteasainhibiitorid (PI-d)</i>		
atasanaviir/ ritonaviir/ raltegraviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 41% raltegraviiri C _{12h} ↑ 77% raltegraviiri C _{max} ↑ 24% (UGT1A1 inhibeerimine)	DUTREBISe annust ei ole vaja kohandada.
atasanaviir/ ritonaviir/ lamivudiin	Koostoimet ei ole uuritud	

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused DUTREBISe samaaegse manustamise kohta
tipranaviir/ ritonaviir/ raltegraviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 24% raltegraviiri C _{12h} ↓ 55% raltegraviiri C _{max} ↓ 18% (UGT1A1 indutseerimine)	DUTREBISe annust ei ole vaja kohandada.
tipranaviir/ ritonaviir/ lamivudiin	Koostoimet ei ole uuritud	
Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)		
efavirens/ raltegraviir (raltegraviiri 400 mg üksikannus)	raltegraviiri AUC ↓ 36% raltegraviiri C _{12h} ↓ 21% raltegraviiri C _{max} ↓ 36% (UGT1A1 indutseerimine)	DUTREBISe annust ei ole vaja kohandada.
efavirens/ lamivudiin	Koostoimet ei ole uuritud	
etraviriin/ raltegraviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 10% raltegraviiri C _{12h} ↓ 34% raltegraviiri C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 indutseerimine) etraviriini AUC ↑ 10% etraviriini C _{12h} ↑ 17% etraviriini C _{max} ↑ 4%	DUTREBISe ega etraviriini annust ei ole vaja kohandada.
etraviriin/ DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamivudiini/300 mg raltegraviiri)	raltegraviiri AUC ↑ 8% raltegraviiri C _{max} ↑ 20% raltegraviiri C _{12h} ↓ 14%	
Nukleosiidsed/nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)		
emtritsitabiin	Ravimitevahelist koostoimet ei ole uuritud	DUTREBISi ei soovitata kasutada kombinatsioonis emtritsitabiini sisaldavate preparaatidega, kuna nii lamivudiin (sisaldub DUTREBISes) kui emtritsitabiin on tsütidiini analoogid (s.t rakusiseste koostoimete risk) (vt lõik 4.4).
tenofoviir/ raltegraviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 49% raltegraviiri C _{12h} ↑ 3% raltegraviiri C _{max} ↑ 64% (koostoime mehhanism ei ole teada) tenofoviiri AUC ↓ 10% tenofoviiri C _{24h} ↓ 13% tenofoviiri C _{max} ↓ 23%	DUTREBISe ega tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annust ei ole vaja kohandada.
tenofoviir/ lamivudiin	Koostoimet ei ole uuritud	

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused DUTREBISe samaaegse manustamise kohta
zidovudiin/ lamivudiin	lamivudiini farmakokineetika ↔ zidovudiini C _{max} ↑ 28% zidovudiini AUC ↔	DUTREBISe ega zidovudiini annust ei ole vaja kohandada.
zidovudiin/ raltegraviir	Koostoimet ei ole uuritud	
kladribiin/ raltegraviir	Koostoimet ei ole uuritud	
kladribiin/ lamivudiin	Võimalik koostoime lamivudiini ja kladribiini vahel, sest lamivudiin inhibeerib kladribiini rakusisest fosforüülimist.	DUTREBISe ja kladribiini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
CCR5 inhibiitorid		
maravirok/ raltegraviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 37% raltegraviiri C _{12h} ↓ 28% raltegraviiri C _{max} ↓ 33% (koostoime mehhanism ei ole teada) maraviroki AUC ↓ 14% maraviroki C _{12h} ↓ 10% maraviroki C _{max} ↓ 21%	DUTREBISe ega maraviroki annust ei ole vaja kohandada.
maravirok/ lamivudiin	Koostoimet ei ole uuritud	
C-HEPATIIDI VIIRUSEVASTASED RAVIMID		
NS3/4A proteaasi inhibiitorid (PI-d)		
botsepreviir/ raltegraviir (raltegraviiri 400 mg üksikannus)	raltegraviiri AUC ↑ 4% raltegraviiri C _{12h} ↓ 25% raltegraviiri C _{max} ↑ 11% botsepreviiri AUC ↓ 2% botsepreviiri C _{8h} ↓ 26% botsepreviiri C _{max} ↓ 4% (koostoime mehhanism ei ole teada)	DUTREBISe ega botsepreviiri annust ei ole vaja kohandada.
botsepreviir/ lamivudiin	Koostoimet ei ole uuritud	
MIKROOBIDE VASTASED RAVIMID		
Mükobakterite vastased ravimid		
rifampitsiin/ raltegraviir (raltegraviiri 400 mg üksikannus)	raltegraviiri AUC ↓ 40% raltegraviiri C _{12h} ↓ 61% raltegraviiri C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 indutseerimine)	Rifampitsiini ja DUTREBISe koosmanustamine ei ole soovitatav. Kui rifampitsiini samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, võib DUTREBISelt üle minna ravile üksikkomponentidega (lamivudiini ja raltegraviiriga). Annustamisjuhiseid vt DUTREBISe üksikkomponentide ravimi omaduste kokkuvõtetest (vt lõik 4.4).
rifampitsiin/ lamivudiin	Koostoimet ei ole uuritud	

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused DUTREBISe samaaegse manustamise kohta
trimetoprim/ sulfametoksasool/ raltegraviir	Koostoimet ei ole uuritud	DUTREBISe või trimetoprimi/ sulfametoksasooli annuse kohandamine on vajalik juhul, kui patsiendil esineb neerukahjustus (vt lõik 4.2).
trimetoprim/ sulfametoksasool/ lamivudiin	lamivudiini AUC ↑40% trimetoprimi farmakokineetika ↔ sulfametoksasooli farmakokineetika ↔	Vältida tuleb DUTREBISe manustamist koos ko-trimoksasooli suurte annustega, mida kasutatakse <i>Pneumocystis carinii</i> pneumoonia ja toksoplasmoosi raviks.
RAHUSTID		
midasolaam/ raltegraviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	midasolaami AUC ↓ 8% midasolaami C _{max} ↑ 3%	DUTREBISega midasolaami annust ei ole vaja kohandada.
midasolaam/ lamivudiin	Koostoimet ei ole uuritud	Antud tulemused näitavad, et raltegraviir ei inhibeeri ega indutseeri CYP3A4, seetõttu ei ole oodata raltegraviiri mõju ravimite, mis on CYP3A4 substraadid, farmakokineetikale.
METALLIKATIOONE SISALDAVAD ANTATSIIDID		
alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldav antatsiid/ raltegraviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 49% raltegraviiri C_{12h} ↓ 63% raltegraviiri C_{max} ↓ 44% <u>2 tundi enne raltegraviiri</u> raltegraviiri AUC ↓ 51% raltegraviiri C_{12h} ↓ 56% raltegraviiri C_{max} ↓ 51% <u>2 tundi pärast raltegraviiri</u> raltegraviiri AUC ↓ 30% raltegraviiri C_{12h} ↓ 57% raltegraviiri C_{max} ↓ 24% <u>6 tundi enne raltegraviiri</u> raltegraviiri AUC ↓ 13% raltegraviiri C_{12h} ↓ 50% raltegraviiri C_{max} ↓ 10% <u>6 tundi pärast raltegraviiri</u> raltegraviiri AUC ↓ 11% raltegraviiri C_{12h} ↓ 49% raltegraviiri C_{max} ↓ 10% (metallikatioonide kelaatimine)	Alumiiniumi ja magneesiumi sisaldavad antatsiidid vähendavad raltegraviirisaldust plasmas. DUTREBISe manustamine koos alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavate antatsiididega ei ole soovitatav.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoime (mehhanism, kui on teada)	Soovitused DUTREBISe samaaegse manustamise kohta
alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldav antatsiid/ lamivudiin	Koostoimet ei ole uuritud	
kaltsiumkarbonaati sisaldav antatsiid/ raltegraviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↓ 55% raltegraviiri C _{12h} ↓ 32% raltegraviiri C _{max} ↓ 52% (metallikatioonide kelaatimine)	DUTREBISe annust ei ole vaja kohandada.
kaltsiumkarbonaati sisaldav antatsiid/ lamivudiin	Koostoimet ei ole uuritud	
H2-BLOKAATORID JA PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
omeprasool/ raltegraviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 37% raltegraviiri C _{12h} ↑ 24% raltegraviiri C _{max} ↑ 51% (suurenenud lahustuvus)	DUTREBISe annust ei ole vaja kohandada.
omeprasool/ lamivudiin	Koostoimet ei ole uuritud	
famotidiin/ raltegraviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	raltegraviiri AUC ↑ 44% raltegraviiri C _{12h} ↑ 6% raltegraviiri C _{max} ↑ 60% (suurenenud lahustuvus)	DUTREBISe annust ei ole vaja kohandada.
famotidiin/ lamivudiin	Koostoimet ei ole uuritud	
HORMONAALSED KONTRATSEPTIIVID		
etüüülöstradiool norelgestromiin/ raltegraviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	etüüülöstradiooli AUC ↓ 2% etüüülöstradiooli C _{max} ↑ 6% norelgestromiini AUC ↑ 14% norelgestromiini C _{max} ↑ 29%	DUTREBISe ega (östrogeeni ja/või progesteroni sisaldavate) hormonaalsete kontratseptiivide annust ei ole vaja kohandada.
etüüülöstradiool norelgestromiin/ lamivudiin	Koostoimet ei ole uuritud	
OPIOIDANALGEETIKUMID		
metadoon/ raltegraviir (raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas)	metadooni AUC ↔ metadooni C _{max} ↔	DUTREBISe ega metadooni annust ei ole vaja kohandada.
metadoon/ lamivudiin	Koostoimet ei ole uuritud	

4.6 Fertiliilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

DUTREBISi ei tohi raseduse ajal kasutada.

Raltegraviiri kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Siiski, suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et lamivudiini kasutamisel ei esine väärenguid. Loomkatsed raltegraviiriga on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

DUTREBISega ravi saavatel hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel, kes jäävad rasedaks, tuleb arvestada hepatiidi kordumise võimalusega pärast DUTREBISe ärajätmist.

Mitokondriaalne düsfunktsioon

In vitro ja *in vivo* on näidatud, et nukleosiidsed ja nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid põhjustavad erineva raskusega kahjustusi mitokondrites. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on

kirjeldatud imikutel, kes puutusid NRTI-dega kokku *in utero* ja/või postnataalselt (vt lõik 4.4).

Retroviirusevastaste ravimite rasedusregister

Et jälgida DUTREBISe rasedusaegse tahtmatu kasutamise mõju emale ja lootele, on loodud retroviirusevastaste ravimite rasedusregister. Arste kutsutakse üles registreerima patsiente sellesse registrisse.

Kui retroviirusevastaseid ravimeid otsustatakse kasutada HIV-infektsiooni raviks rasedatel ning seega HIV-i vertikaalse ülekandumise riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta nii loomkatsetest saadud andmeid kui ka rasedatega saadud kliinilist kogemust, et iseloomustada ohutust lootele.

Imetamine

DUTREBISe võtmise ajal ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Üldise reeglina on soovitatav, et HIV-infektsiooniga emad ei imeta oma lapsi, vältimaks HIV-i ülekandumist.

Pärast suukaudset manustamist eritus lamivudiin rinnapiima sarnastes kontsentratsioonides nagu seda leidis seerumis.

Ei ole teada, kas raltegraviir eritub inimese rinnapiima. Kuid raltegraviir eritub inimeste rottide piima. Raltegraviiri manustamisel emastele rottidele annuses 600 mg/kg ööpäevas oli toimeaine keskmine kontsentratsioon piimas ligikaudu 3 korda suurem kontsentratsioonist emaslooma plasmas.

Fertiilsus

Puuduvad andmed DUTREBISe toime kohta inimeste fertiilsusele. Lastel ja emastel rottidel ei täheldatud mõju fertiilsusele raltegraviiri annustes kuni 600 mg/kg ööpäevas, mille tulemusena saavutati ravimi 3 korda kõrgem ekspositsioon kui inimestele soovitatava annuse manustamise järgselt.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõnedel patsientidel on raltegraviiri sisaldava raviskeemide kasutamisel täheldatud pearinglust, mis võib mõjutada mõnede patsientide autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

DUTREBISega ei ole eraldi kliinilisi uuringuid patsientidel läbi viidud. DUTREBISe ohutusandmed põhinevad selle üheksa komponendi (lamivudiini ja raltegraviiri) ohutusandmetel.

Lamivudiinravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on peavalu, iiveldus, halb enesetunne, väsimus, nahaalused nahud ja sümptomid, kõhulahtisus ning kõha. Raltegraviirravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid peavalu ja iiveldus.

Nukleosiidi analoogide kasutamisel on teatatud laktoatsidoosi juhtudest, mis mõnikord on lõppenud surmaga ning millega tavaliselt kaasnevad raske hepatomegalia ja maksasteatoos (vt lõik 4.4).

Varem ravi saanud ja mittesaanud patsientidel, kes alustasid raltegraviirravi koos teiste retroviirusevastaste ravimitega, on teatatud pahaloomulistest kasvajatest. Vähi tüübid ja esinemissagedused olid sellised, mida on oodata tõsise immuunpuudulikkusega isikutel. Nendes uuringutes oli vähi tekkimise risk raltegraviirravi ja võrdlusravi saanud rühmades sarnane.

Raltegraviiriga ravitud isikutel täheldati kreatiinkinaasi väärtuste 2. kuni 4. raskusastme laboratoorseid kõrvalekaldeid. Teatatud on müopaatia ja rabdomüolüüsi esinemisest. DUTREBISist tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel on varem esinenud müopaatiat või rabdomüolüüsi või kellel esineb mis tahes riskitegureid, sh nende seisundite tekkimisega seostatud teiste ravimite kasutamist (vt lõik 4.4).

CART-i on HIV-infektsiooniga patsientidel seostatud rasva ümberjaotumisega organismis (lipodüstroofia), sh perifeerse ja näopiirkonna nahaaluse rasva vähenemise, kõhuõõnesise ja vistseraalse rasva hulga suurenemise, rindade hüpertroofia ja dorsotservikaalse rasva kogunemisega (härja turi).

CART-i on seostatud ainevahetushäirete nagu hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, insuliiniresistentsus, hüperglükeemia ja hüperlakteemia tekkega (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtudest, eriti patsientidel, kellel esinevad üldiselt teadaolevad riskifaktorid, kauglearenenud HIV-nakkus või kes on saanud pikaajalist CART-ravi. Selle esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib CART-i alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni korral on kirjeldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni varieerub enam ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmisi kõrvaltoimeid on kirjeldatud HIV-infektsiooni ravi ajal lamivudiini ja/või raltegraviiriga (üksinda või kombinatsioonis muu ART-iga).

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mida on täheldatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Lamivudiin ja/või raltegraviir (üksinda või kombinatsioonis muu ART-iga)*
Infektsioonid ja infestatsioonid	aeg-ajalt	genitaalherpes, follikuliit, gastroenteriit, <i>herpes simplex</i> , herpesviirusinfektsioon, vöötohatis, gripp, lümfisõlme abstsess, nakkuslik mollusk (<i>molluscum contagiosum</i>), nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	aeg-ajalt	nahapilloom
Vere ja lümfisüsteemi häired	aeg-ajalt	rauavaegusaneemia, lümfisõlme valu, lümfadenopaatia, neutropeenia ja aneemia (mõlemad vahetevahel rasked), trombotsütopeenia
	väga harv	puhas punalibleaplaasia
Immuunsüsteemi häired	aeg-ajalt	Immuunsuse reaktivatsiooni sündroom, ülitundlikkus ravimi suhtes, ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	sage	söögiisu vähenemine
	aeg-ajalt	kahheksia, suhkurtõbi, düslipideemia, hüperkolesteroleemia, hüperglükeemia, hüperlipideemia, hüperfaagia, söögiisu suurenemine, polüdipsia, häire keha rasvkoos
Psühhiaatrilised häired	sage	ebatavalised unenäod, unetus, hirmuunenäod, käitumishäired, depressioon
	aeg-ajalt	psüühikahäire, suitsiidikatse, ärevus, segasusseisund, masendus, raske depressioon, öösel unest ärkamine ning raskused jälle magama jäämisel, meeleolu muutused, paanikahoog, unehäired, suitsiidimõtted, suitsidaalne käitumine (eriti patsientidel, kellel on anamneesis psühhiaatiline haigus)

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Lamivudiin ja/või raltegraviir (üksinda või kombinatsioonis muu ART-iga)*
Närvisüsteemi häired	sage	pearinglus, peavalu, psühhomotoorne hüperaktiivsus
	aeg-ajalt	amneesia, karpaalkanali sündroom, kognitiivne häire, tähelepanuhäire, posturaalne pearinglus, maitsehäire, hüpersomnia, hüpesteesia, letargia, mäluhäired, migreen, perifeerne neuropaatia, paresteesia, somnolentsus, pingepeavalu, treemor, halva kvaliteediga uni
Silma kahjustused	aeg-ajalt	nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused	sage	vertiigo
	aeg-ajalt	tinnitus
Südame häired	aeg-ajalt	südamepekslemine, siinusbradükardia, ventrikulaarsed ekstrasüstolid
Vaskulaarsed häired	aeg-ajalt	kuumahood, hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	sage	köha, ninakinnisus
	aeg-ajalt	düsfoonia, ninaverejooks
Seedetrakti häired	sage	kõhu paisumine, kõhulahtisus, kõhupuhitus, liiveldus, oksendamine, düspepsia, kõhuvalu või -krambid
	aeg-ajalt	gastriit, ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu, kõhu hellus, ebamugavustunne päraümmik, kõhukinnisus, suukuivus, ebamugavustunne ülakõhus, eosiivne duodeniit, rõhitised, gastroösofageaalne reflüxhaigus, gingiviit, glossiit, valulik neelamine, pankreatiit, peptiline haavand, pärasoole verejooks
Maksa ja sapiteede häired	aeg-ajalt	hepatiit, makastentoon, alkoholne hepatiit, maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sage	lööve, alopecia
	aeg-ajalt	akne, akneiformne dermatiit, kuiv nahk, erüteem, näo kõhnumine, liigihigistamine, lipoatroofia, omandatud lipodüstroofia, lipohüpertroofia, öine higistamine, pruriigo, sügelus, generaliseerunud sügelus, makulaarne lööve, makulopapulöosne lööve, sügelev lööve, nahakahjustus, urtikaaria, kseroderma, Stevensi-Johnsoni sündroom, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom)
	harv	angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	sage	liigesvalu, lihaskahjustused
	aeg-ajalt	artriit, seljavalu, küljevalu, lihas-skeleti valu, lihasevalu, kaelavalu, osteopeenia, jäsmevalu, kõõlusepõletik, rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired	aeg-ajalt	neerupuudulikkus, nefriit, neerukivitõbi, noktuuria, neerutsüst, neerukahjustus, tubulointerstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	aeg-ajalt	erektsioonihäired, günekomastia, menopausi sümptomid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	sage	asteenia, väsimus, halb enesetunne, palavik
	aeg-ajalt	ebamugavustunne rindkeres, külmavärinad, näo turse, rasvkoe hulga suurenemine, närvilisus, alalõualune mass, perifeersed tursed, valu
Uuringud	sage	atüüpilised lümfotsüüdid, maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse suurenemine, vere triglütseriidide sisalduse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, pankreasespetsiifilise amülaasi aktiivsuse suurenemine veres

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Lamivudiin ja/või raltegraviir (üksinda või kombinatsioonis muu ART-iga)*
	aeg-ajalt	neutrofiilide koguarvu vähenemine, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere albumiinisalduse vähenemine, vere amülaasisalduse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere kolesteroolisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, vere glükoosisalduse suurenemine, vere ureasisalduse suurenemine, kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, glükoosisalduse suurenemine paastuveres, glükoosi sisaldumine uriinis, kõrge tihedusega lipoproteiini sisalduse suurenemine, rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemine, madala tihedusega lipoproteiini sisalduse suurenemine, trombotsüütide arvu vähenemine, erütrotsüütide leid uriinis, vööümbarmõõdu suurenemine, kehakaalu suurenemine, leukotsüütide arvu vähenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	aeg-ajalt	juhuslik üleannustamine
* Andmed kõrvaltoimete kohta koguti DUTREBIS e kummagi komponendi kasutamisel.		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Iga järgmise raltegraviiri puhul teatatud kliinilise kõrvaltoime kohta oli vähemalt üks tõsine juhtum: genitaalherpes, aneemia, immuunsuse reaktivatsiooni sündroom, depressioon, psüühikahäire, suitsiidikitse, gastriit, hepatiit, neerupuudulikkus, juhuslik üleannustamine.

Varem ravi saanud patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes, kus kasutati raltegraviiri, täheldati löövet (sõltumata põhjusest) raltegraviiri ja darunaviiri sisaldavate raviskeemide puhul sagedamini kui raltegraviiri ilma darunaviirita või darunaviiri ilma raltegraviirita sisaldavate raviskeemide puhul. Urija hinnangul ravimiga seotud löövet esines sarnase sagedusega. Lööbe (kõik põhjused) ekspositsiooni järgi kohandatud esinemissagedused olid vastavalt 10,9, 4,2 ja 3,8 100 patsiendiaasta kohta ning ravimiga seotud lööbe puhul vastavalt 2,4, 1,1 ja 2,3 100 patsiendiaasta kohta. Kliinilistes uuringutes ilmnenu lööbed olid kerge kuni keskmise raskusega ning nende tõttu ravi ei katkestatud (vt lõik 4.4).

B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsiendid

Raltegraviiri III faasi uuringutele lubati kroonilise (kuid mitte ägeda) aktiivse B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga varem ravi saanud patsientidel (N = 114/699 ehk 16%; HBV = 6%, HCV = 9%, HBV + HCV = 1%) ja varem ravi mittesaanud patsientidel (N = 34/563 ehk 6%; HBV = 4%, HCV = 2%, HBV + HCV = 0,2%) liituda eeldusel, et uuringueelsed maksafunktsiooni näitajad ei olnud üle 5 korra kõrgemad normivahemiku ülempiirist. Üldiselt oli B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsientidel raltegraviiri ohutusprofiil sarnane koinfektsioonita patsientidega, kuigi ASAT-i ja ALAT-i aktiivsuse kõrvalekalded olid mõnevõrra suuremad mõlema ravirühma B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsientide alarühmas. ASAT-i, ALAT-i või üldbilirubiini ravieelsete väärtuste raskusastme halvenemist näitavaid 2. või kõrgema raskusastme laboratoorseid kõrvalekaldeid esines 96. nädalal varem ravi saanud patsientide seas vastavalt 29%, 34% ja 13%-l raltegraviiriga ravitud koinfektsiooniga patsientidest võrreldes 11%, 10% ja 9%-ga kõikidel teistel raltegraviiriga ravitud patsientidel. ASAT-i, ALAT-i või üldbilirubiini ravieelsete väärtuste raskusastme halvenemist näitavaid 2. või kõrgema raskusastme laboratoorseid kõrvalekaldeid esines 240. nädalal varem ravi mittesaanud patsientide seas vastavalt 22%, 44% ja 17%-l raltegraviiriga ravitud koinfektsiooniga patsientidest võrreldes 13%, 13% ja 5%-ga kõikidel teistel raltegraviiriga ravitud patsientidel.

Järgmised kõrvaltoimed tehti kindlaks raltegraviiri turuletulekujärgse järelevalve käigus: trombotsütopeenia, suitsiidimõtted, suitsidaalne käitumine (eriti patsientidel, kellel on anamneesis psühhiaatriline haigus), maksapuudulikkus, Stevensi-Johnsoni sündroom, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom), rabdomüolüüs.

Lapsed

DUTREBIST ei tohi kasutada alla 6 aasta vanustel lastel või alla 30 kg kaaluvatel patsientidel, sest nendel patsientidel sõltub annus kehakaalust (vt lõik 5.2).

Raltegraviiri on uuritud 126-l retroviirusevastast ravi saanud HIV-1 nakkusega lapsel ja noorukil vanuses 2...18 eluaastat kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega uuringus IMPAACT P1066 (vt lõigud 5.1 ja 5.2). 126 patsiendist 96 said raltegraviiri soovitatud annuses.

Neil 96 lapsel ja noorukil olid ravimiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus, liik ja raskus 48 nädala jooksul sarnased täiskasvanutel täheldatuga.

Ühel patsiendil tekkisid ravimiga seotud kõrvaltoimetena kliiniliselt väljendunud 3. raskusastme psühhomotoorne hüperaktiivsus, käitumishäired ja unetus; ühel patsiendil tekkis ravimiga seotud 2. raskusastme tõsine allergiline lööve.

Ühel patsiendil tekkisid ravimiga seotud kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides (ASAT-i 4. raskusaste ja ALAT-i 3. raskusaste), mida loeti tõsisteks kõrvaltoimeteks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügilisest väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lamivudiini väga suurte annuste manustamine ägeda toksilise loomuringutes ei põhjustanud organkahjustusi. Ägeda üleannustamise tagajärgede kohta inimestel on andmeid piiratud hulgal. Surmajuhtumeid ei esinenud ja kõik patsiendid paranesid. Sellise üleannustamise järgselt ei ole spetsiifilisi nähte ega sümptomeid täheldatud.

Üleannustamise korral on mõistlik rakendada võimalisi toetavaid meetmeid, nt imendumata ravimi eemaldamist seedetraktist, kliinilist jälgimist (sh elektrokardiogrammi tegemine) ning vajadusel alustada toetavat ravi.

Kuna lamivudiin on dialüüsitav, võib üleannustamise raviks kasutada pidevat hemodialüüsi, kuigi seda ei ole uuritud.

Raltegraviiri üleannustamise ravi kohta spetsiifilised andmed puuduvad.

Tuleb arvestada, et raltegraviiri kasutatakse kliiniliselt kaaliumsoolana. Ei ole teada, mil määral on raltegraviir dialüüsitav dialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, ATC-kood: J05AR16

Toimemehhanism

Lamivudiin on NRTI, millel on toime HIV-i ja HBV vastu.

Raltegraviir on integraasi ahela ülekande inhibiitor, mis toimib HIV-1 vastu.

Viirusevastane toime *in vitro*

In vitro andmed viitavad, et lamivudiinravi jätkamine osana retroviirusevastasest raviskeemist vaatamata M184V tekkele võib tagada retroviirusevastase jääktoime (tõenäoliselt viiruse replikatsioonivõime languse kaudu). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole tõestatud. Raltegraviir kontsentratsioonides 31 ± 20 nM viis HIV-1 replikatsiooni 95% inhibeerimiseni (IC_{95}) (võrreldes viirusega nakatatud ravimata kultuuriga) inimese T-lümfoidsetes rakukultuurides, mis olid nakatatud HIV-1 variandiga H9IIB adapteerunud rakuliiniga. Lisaks sellele inhibeeris raltegraviir viiruse replikatsiooni mitogeen-aktiveeritud inimese perifeerse vere mononukleaarsete rakkude kultuurides, mis olid nakatatud HIV-1 erinevate primaarsete kliiniliste isolaatidega, sh 5 mitte-B alamtüüpi, ning pöördtranskriptaasi inhibiitorite ja PI-de suhtes resistentsete isolaatidega. Ühe tsükliga nakkuse katses inhibeeris raltegraviir 23 HIV isolaadi nakkust, mis hõlmas 5 mitte-B alamtüüpi ja 5 tsirkuleerivat rekombinantset vormi, mille IC_{50} väärtused olid vahemikus 5...12 nM.

Resistentsus

HIV-1 resistentsus lamivudiini suhtes on seotud M184V aminohappe muutuse tekkega viiruse pöördtranskriptaasi (*reverse transcriptase*, RT) toimekoha lähedal. See muutus tekib nii *in vitro* kui ka HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kes saavad lamivudiini sisaldavat retroviirusevastast ravi. M184V mutantidel on oluliselt vähenenud tundlikkus lamivudiini suhtes ning langenud viiruse replikatsioonivõime *in vitro*. *In vitro* uuringud näitavad, et zidovudiini suhtes resistentset viiruse isolaadid võivad muutuda zidovudiinile tundlikuks, kui nad samaaegselt omendavad resistentsuse lamivudiini suhtes. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole aga kindlaks tehtud.

M184V RT poolt põhjustatud ristuv resistentsus piirdub retroviirusevastaste ravimite nukleosiidi inhibiitorite rühmaga. Zidovudiini ja stavudiini retroviirusevastane toime säilib lamivudiinile resistentse HIV-1 vastu. Abakaviir säilitab retroviirusevastase toime lamivudiinile resistentse HIV-1 vastu, mis sisaldab ainult M184V mutatsiooni. M184V RT mutandi tundlikkus didanosini suhtes on alla 4 korra vähenenud; nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada. *In vitro* tundlikkuse teste ei ole standardiseeritud ja tulemused võivad varieeruda vastavalt metodoloogilistele teguritele.

In vitro on lamivudiini tsütotoksilisus perifeerse vere lümfotsüütide, lümfotsüütide ja monotsüütide-makrofaagide rakuliinide ning mitmesuguste luuüdi eelrakkude suhtes madal.

Enamikel viirustel, mis olid isoleeritud raltegraviirravile mittereageerinud patsientidelt, oli tugev resistentsus raltegraviiri suhtes tingitud kahest või enamast mutatsioonist. Enamikel oli tegemist signatuurmutatsiooniga 155. aminohappe (N155 asendatud H-ga), 148. aminohappe (Q148 asendatud H, K või R-iga) või 143. aminohappe (Y143 asendatud H, C või R-iga) osas koos ühe või enama täiendava integraasi mutatsiooniga (nt L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Signatuurmutatsioonid vähendavad viiruse tundlikkust raltegraviiri suhtes ning muude mutatsioonide lisandumine vähendab veelgi viiruse tundlikkust raltegraviiri suhtes. Resistentsuse väljakujunemise tõenäosust vähendasid sellised tegurid, nagu viiruskoopiate arvu väiksem algväärtus ja teiste aktiivsete retroviirusevastaste ravimite kasutamine. Raltegraviiri suhtes resistentsust põhjustavad mutatsioonid põhjustavad üldiselt resistentsust ka integraasi ahela ülekande inhibiitori elvitegraviiri suhtes. Mutatsioonid 143. aminohappe osas põhjustavad suuremal määral resistentsust raltegraviiri kui elvitegraviiri suhtes ja E92Q mutatsioon põhjustab suuremal määral resistentsust elvitegraviiri kui raltegraviiri suhtes. Viirustel, millel on mutatsioon 148. aminohappe osas koos ühe või enama muu raltegraviiri suhtes resistentsust põhjustava mutatsiooniga, võib olla kliiniliselt oluline resistentsus samuti dolutegraviiri suhtes.

Kliiniline efektiivsus lamivudiiniga

Kliinilised uuringud on näidanud, et lamivudiini ja zidovudiini kombinatsioon vähendab HIV-1 viiruskoopiate arvu ja suurendab CD4 rakkude arvu. Kliinilised tulemusnäitaja andmed näitavad, et lamivudiin kombinatsioonis zidovudiiniga vähendab oluliselt haiguse progresseerumise ja suremuse riski.

Kliiniliste uuringute andmed näitavad, et lamivudiin koos zidovudiiniga lükkab edasi zidovudiinile resistentsete isolaatide teket isikutel, kes ei ole eelnevat retroviirusevastast ravi saanud.

Lamivudiini on laialdaselt kasutatud retroviirusevastase kombineeritud ravi ühe komponendina koos teiste sama rühma (NRTI-d) või erinevate rühmade (PI-d, mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, integraasi inhibiitorid) retroviirusevastaste ravimitega.

Lamivudiini sisaldav retroviirusevastane kombineeritud ravi on efektiivne nii varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidel kui patsientidel, kelle viirused sisaldavad M184V mutatsioone.

Seost HIV-i *in vitro* lamivudiinile tundlikkuse ja lamivudiini sisaldava ravi kliinilise ravivastuse vahel veel uuritakse.

Lamivudiini kasutamist ei ole eraldi uuritud HBV koinfektsiooniga HIV-infektsiooniga patsientidel.

Kliiniline efektiivsus raltegraviiriga

Raltegraviiri efektiivsus põhines kahe randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringu (BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2, protokollid 018 ja 019) 96 nädala andmete analüüsi tulemustel retroviirusevastast ravi saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsientidel ning randomiseeritud topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringu (STARTMRK, protokoll 021) 240 nädala andmete analüüsi tulemustel retroviirusevastast ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsientidel.

Varem ravi saanud täiskasvanud patsiendid

BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2 (mitmekeskuselised randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringud) hindasid kaks korda ööpäevas manustatud 400 mg raltegraviiri ohutust ja retroviirusevastast toimet võrreldes platseeboga kombinatsioonis optimeeritud foonraviga (*optimized background therapy*, OBT) HIV-infektsiooniga 16-aastastel või vanematel patsientidel, kellel oli dokumenteeritud resistentsus vähemalt ühe ravimi suhtes kõigis kolmes retroviirusevastaste ravimite rühmas (NRTI-d, NNRTI-d, PI-d). Enne randomiseerimist valis uurija OBT patsiendi varasema ravi, samuti ravieelsete genotüübilise ja fenotüübilise viiruse resistentsuse testide põhjal.

Patsientide demograafilised andmed (sugu, vanus ja rass) ja ravieelsed näitajad olid sarnased kaks korda ööpäevas 400 mg raltegraviiri ja platseebot saanud rühmades. Patsientide eelnevalt kasutatud retroviirusevastaste ravimite mediaan oli 12 ja nende kasutamise mediaan 10 aastat. OBT-ks kasutatud retroviirusevastaste ravimite mediaan oli 4.

48. nädala ja 96. nädala analüüside tulemused

Tabelis 2 on toodud uuringute BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2 kombineeritud püsivad tulemused (48. nädal ja 96. nädal) soovitatava annuse 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas kasutamisel.

Tabel 2
Efektiivsuse tulemused 48. ja 96. nädalal

BENCHMRK 1 ja 2 kombineeritud andmed	48. nädalal		96. nädalal	
	Raltegraviir 400 mg 2 x ööpäevas + OBT (N = 462)	Platseebo + OBT (N = 237)	Raltegraviir 400 mg 2 x ööpäevas + OBT (N = 462)	Platseebo + OBT (N = 237)
Patsientide %, kellel saavutati				
HIV-RNA < 400 koopiat/ml (95% CI)				
Kõik patsiendid [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 koopiat/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 rakku/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Tundlikkuse skoor (GSS) [§]				

BENCHMARK 1 ja 2 kombineeritud andmed	48. nädalal		96. nädalal	
	Raltegraviir 400 mg 2 x ööpäevas + OBT (N = 462)	Platseebo + OBT (N = 237)	Raltegraviir 400 mg 2 x ööpäevas + OBT (N = 462)	Platseebo + OBT (N = 237)
Parameeter				
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 ja üle selle	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Patsientide %, kellel saavutati HIV-RNA < 50 koopiat/ml (95% CI)				
Kõik patsiendid [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 koopiat/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 43)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	17 (6, 22)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 rakku/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Tundlikkuse skoor (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 ja üle selle	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
CD4-rakkude arvu keskmine muutus, rakku/mm³ (95% CI)				
Kõik patsiendid [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 koopiat/ml	100 (86, 115)	49 (37, 63)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	121 (100, 142)	35 (19, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 rakku/mm ³	104 (80, 127)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Tundlikkuse skoor (GSS) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 129)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 ja üle selle	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega ravi lineaarselt katkestanud patsiendid on seejärel võrdsustatud ravivastuse puudumisega. Toodud on ravivastusega patsientide protsent ja seotud 95% usaldusintervall (CI).

[‡] Prognostiliste faktorite analüüsimisel on viroloogilise ravivastuse puudumine edasi kantud patsientide protsendi arvutamisel, kellel saavutati < 400 ja 50 koopiat/ml. CD4-arvu keskmise muutuse arvutamisel on viroloogilise ravivastuse puudumisel edasi kantud algtaseme väärtus.

[§] Genotüübilise tundlikkuse skoori (*Genotypic Sensitivity Score*, GSS) määratleti kui optimeeritud foonravis (OBT) kasutatud suukaudsete ART-ide üldarvu, mille suhtes patsiendi viiruse isolaadil täheldati genotüübilise resistentsuse testis genotüübilist tundlikkust. Enfuvirtiidi kasutamisel OBT-s varem enfuvirtiidi mittesaanud patsientidel loeti see üheks aktiivseks ravimiks OBT-s. Sarnaselt loeti ka darunaviiri kasutamine OBT-s varem darunaviiri mittesaanud patsientidel üheks aktiivseks ravimiks OBT-s.

Raltegraviiri toime saavutas viroloogilise ravivastuse (HIV RNA < 50 koopiat/ml) 16. nädalal 61,7%, 48. nädalal 62,1% ja 96. nädalal 57,0% patsientidest (ravi mittelõpetanud võrdsustati ravivastuse puudumisega). 14 nädal patsientidel tekkis 16. ja 96. nädala vahel viiruse tagasilöögi-fenomen. Ravi ebaefektiivsusega seotud tegurid on kõrge ravieelne viiruskoopiate arv ja OBT, mis ei sisaldanud vähemalt ühte tugevatoimelist aktiivset ravimit.

Uuringu eesmärk raltegraviirile

Uuringutes SWITCHMRK 1 & 2 (protokollid 032 ja 033) hinnati HIV-infektsiooniga patsiente, kes said supressioonravi (skriiningu HIV RNA < 50 koopiat/ml; stabiilne ravirežiim > 3 kuud) 200 mg lopinaviiri (+) 50 mg ritonaviiriga 2 tabletti kaks korda ööpäevas ja vähemalt 2 nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit ning kes seejärel randomiseeriti vahekorras 1:1 jätkama ravi lopinaviiri (+) ritonaviiriga (2 tabletti kaks korda ööpäevas) (vastavalt n = 174 ja n = 178) või vahetama lopinaviiri (+) ritonaviiri kaks korda ööpäevas manustatud 400 mg raltegraviiri vastu (vastavalt n = 174 ja n = 176). Viroloogilise ravivastuse puudumise anamneesiga patsiente ei jäetud uuringust välja ning eelnevate retroviirusevastaste raviviiside arv ei olnud piiratud.

Need uuringud lõpetati pärast esmast efektiivsuse analüüsi 24. nädalal, sest need ei näidanud raltegraviiri mittehalvemust võrreldes lopinaviiri (+) ritonaviiriga. Mõlemas uuringus säilis 24. nädalal HIV RNA supressioon alla 50 koopiat/ml 84,4%-l raltegraviirirühma patsientidest, võrreldes 90,6%-ga lopinaviiri (+) ritonaviiri rühmas (katkestajad = ravivastuse puudumine). Teavet vajaduse kohta manustada raltegraviiri koos teise aktiivse ravimiga vt lõigust 4.4.

Varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid

STARTMRK (mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuring) hindas kaks korda ööpäevas manustatud 400 mg raltegraviiri ohutust ja retroviirusevastast toimet varem ravi mittesaanud HIV-infektsiooniga patsientidel, kelle HIV RNA tase oli > 5000 koopiat/ml, võrdluses enne magamaminekut manustatud 600 mg efavirensiga (mõlemaid manustatakse kombinatsioonis emtritsitabiini ja tenofoviiriga). Randomiseerimine kihitati skriiningu HIV RNA taseme ($\leq 50\,000$ koopiat/ml ja $> 50\,000$ koopiat/ml) ning B- või C-hepatiidi olemasolul (positiivne või negatiivne) järgi.

Patsientide demograafilised andmed (sugu, vanus ja rass) ja raviga seotud näitajad olid sarnased kaks korda ööpäevas 400 mg raltegraviiri ja enne magamaminekut 600 mg efavirensi saanud patsientide rühmades.

48. nädala ja 240. nädala analüüsides tulemused

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja suhtes oli 48. nädalaks HIV RNA < 50 koopiat/ml saavutanud patsientide osakaal (%) raltegraviiri saanud rühmas 241/280 (86,1%) ja efavirensi saanud rühmas 230/281 (81,9%). Ravi erinevus (raltegraviir – efavirens) oli 4,2% ning seotud 95% usaldusintervall (-1,9; 10,3), mis tõestab raltegraviiri mittehalvemust võrreldes efavirensiga (mittehalvemuse p-väärtus $< 0,001$). 240. nädalal oli ravi erinevus (raltegraviir – efavirens) 0,5% ning seotud 95% usaldusintervall (1,7; 17,3). Soovitatud annusena kaks korda ööpäevas 400 mg raltegraviiri saanud STARTMRK uuringu patsientide 48. nädala ja 240. nädala tulemused on toodud tabelis 3.

Tabel 3
Efektiivsuse tulemused 48. ja 240. nädalal

STARTMRK uuring	48. nädalal		240. nädalal	
	Raltegraviir 400 mg 2 x ööpäevas (N = 281)	Efavirens 600 mg enne magama- minekut (N = 282)	Raltegraviir 400 mg 2 x ööpäevas (N = 281)	Efavirens 600 mg enne magama- minekut (N = 282)
Patsientide %, kellel saavutati HIV-RNA				
< 50 koopiat/ml (95% CI)				
Kõik patsiendid [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 koopiat/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 rakku/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viiruse alatüüp klaad B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Mitteklaad B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	63 (54, 79)	70 (54, 82)
CD4-rakkude arvu keskmine muutus,				
rakku/mm³ (95% CI)				
Kõik patsiendid [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Algtaseme näitajad [‡]				
HIV-RNA > 100 000 koopiat/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 koopiat/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-arv ≤ 50 rakku/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 ja ≤ 200 rakku/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 rakku/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viiruse alatüüp klaad B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Mitteklaad B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega: ravi lõpetasid kõik alanud patsiendid on seejärel võrdsustatud ravivastuse puudumisega. Toodud on ravivastusega patsientide protsent ja seotud 95% usaldusintervall (CI).

[‡] Prognostiliste faktorite analüüsimisel on viroloogilise ravivastuse puudumine edasi kantud patsientide protsendi arvutamisel, kellel saavutati < 50 ja 400 koopiat/ml. CD4-arvu keskmise muutuse arvutamisel on viroloogilise ravivastuse puudumisel edasi kantud algtaseme väärtus.

Märkus: analüüs põhineb kõikidel olemasolevatel andmetel.

Raltegraviiri ja efavirensi manustati koos emtritsitabiini ja tenofoviiriga.

Lapsed

DUTREBIST ei tohi kasutada alla 6 aasta vanustel lastel ega alla 30 kg kaaluvatel patsientidel, sest nendel patsientidel sõltub annus kehakaalust (vt lõik 5.2).

IMPAACT P1066 on I/II faasi avatud mitmekeskuseline uuring, et hinnata raltegraviiri farmakokineetilisi omadusi, ohutust, talutavust ja efektiivsust HIV-infektsiooniga lastel. Selles uuringus osales 126 varem ravi saanud last ja noorukit vanuses 2...18 eluaastat. Patsiendid kihitati vanuse järgi kaates kõigepealt uuringusse noorukid ning seejärel järjest nooremad lapsed. Patsiendid said kas 400 mg tabletti (6...18-aastased) või närimistabletti (2- kuni alla 12-aastased). Raltegraviiri manustati koos OBT-ga.

Esimeses sobiva annuse otsimise etapis viidi läbi põhjalik farmakokineetiline hindamine. Annuse valikul oli eesmärgiks saavutada täiskasvanutel täheldatuga sarnane raltegraviiri ekspositsioon ja minimaalne kontsentratsioon plasmas ning vastuvõetav lühiajaline ohutus. Pärast annuse valikut võeti uuringusse veel patsiente pikaajalise ohutuse, talutavuse ja efektiivsuse hindamiseks. 126 patsiendist 96 said raltegraviiri soovitatud annuses (vt lõik 4.2).

Tabel 4
Algtaseme näitajad ja efektiivsuse tulemused 24. ja 48. nädalal uuringus IMPAACT P1066 (2...18-aastased)

Parameeter	Lõplikku valitud annust saanud patsiendid	
	N = 96	
Demograafilised andmed		
Vanus (aastates), mediaan (vahemik)	13 (2...18)	
Meessoost	49%	
Rass		
Europiidne	34%	
Negriidne	59%	
Algtaseme näitajad		
Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ koopiat/ml), keskmine (vahemik)	4,3 (2,7...6)	
CD4-rakkude arv (rakku/mm ³), mediaan (vahemik)	481 (0...2361)	
CD4-rakkude protsent, mediaan (vahemik)	23,3% (0...44)	
HIV-1 RNA > 100 000 koopiat/ml	8%	
USA haiguste kontrolli ja ennetuse keskuse (US Centers for Disease Control and Prevention, CDC) järgi HIV-i kategooria B või C	59%	
Varasem ART-i kasutus ravimrühma järgi		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Ravivastus	24. nädal	48. nädal
Saavutati ≥ 1 log ₁₀ HIV RNA vähenemine algtasemest või < 400 koopiat/ml	72%	79%
Saavutati HIV RNA < 50 koopiat/ml	54%	57%
Keskmine CD4-rakkude arvu suurenemine algtasemest (%)	119 rakku/mm ³ (3,8%)	156 rakku/mm ³ (4,6%)

5.2 Farmakokineetilised omadused

108 tervel uuritaval hinnati võrdlevalt DUTREBISe (150 mg lamivudiini/300 mg raltegraviiri) fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioontableti ja samaaegselt manustatud eraldi komponentide (150 mg lamivudiini ja 400 mg raltegraviiri) biosaadavust. Lamivudiin fikseeritud annuseid sisaldavas kombinatsioontabletis oli bioekvivalentne lamivudiiniga (üksikpreparaat) pärast üksikkomponendi manustamist. Fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioontabletinä manustatud raltegraviir ei olnud C12 põhjal bioekvivalentne. Need farmakokineetilise/farmakodünaamilise modelleerimise põhjal ei ole siiski oodata raltegraviiri ekspositsiooni kliiniliselt olulisi erinevusi pärast ravimi manustamist fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioontabletinä või üksi.

Imendumine

DUTREBISe tühja kõhuga manustamise järgselt on raltegraviiri imendumise T_{max} ligikaudu 1 tund. See on veidi kiirem kui raltegraviiri poloksameeri sisaldava ravimvormi puhul, mille T_{max} on ligikaudu 3 tundi. DUTREBISe raltegraviirkomponendi biosaadavus tühja kõhuga manustamisel on ligikaudu 60%, mis on suurem raltegraviiri biosaadavusest poloksameeri sisaldava ravimvormi manustamisel ning mis tingib ka raltegraviiri annuse erinevuse. Pärast imendumist on lamivudiini ja raltegraviiri jaotamine, metabolism ja eritumine sarnased vastavate üksikkomponentide eraldi manustamisel täheldatuga, mida on kirjeldatud järgnevatel lõikudes.

Lamivudiin imendub seedetraktist hästi ning suu kaudu manustatud lamivudiini biosaadavus täiskasvanutel on tavaliselt 80...85%. Pärast suukaudset manustamist saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) keskmiselt ühe tunni jooksul (t_{max}). Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringu andmete põhjal on raviannuse 150 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel lamivudiini keskmised tasakaaluseisundi C_{max} ja C_{min} väärtused plasmas ning variatsioonikoefitsiendid (*coefficient of variation*, CV) vastavalt 1,2 µg/ml (24%) ja 0,09 µg/ml (27%). Keskmine (CV) AUC 12-tunnise manustamisintervalli korral on 4,7 µg•h/ml (18%). Raviannuse 300 mg üks kord ööpäevas puhul on

keskmised tasakaaluseisundi $C_{\max}$, $C_{\min}$ ja 24h AUC väärtused (CV) vastavalt 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) ja 8,9 µg•h/ml (21%).

Zidovudiini manustamisel koos lamivudiiniga suureneb zidovudiini ekspositsioon 13% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon 28%. Seda ei loeta oluliseks patsiendi ohutuse seisukohast ning seetõttu ei ole annuse kohandamine vajalik.

Nagu näitas tervetele vabatahtlikele tühja kõhuga suukaudsete üksikannuste manustamine, suurenevad raltegraviiri AUC ja $C_{\max}$ proportsionaalselt annusega vahemikus 100...1600 mg. Raltegraviiri C_{12h} suureneb proportsionaalselt annusega vahemikus 100...800 mg ja veidi vähem kui proportsionaalselt annusega vahemikus 100...1600 mg. Annuse proportsionaalsus patsientidel ei ole tõestatud.

Raltegraviiri manustamisel kaks korda ööpäevas saabub farmakokineetiline tasakaaluseisund kiiresti, ligikaudu 2 päeva jooksul pärast esimest annust. AUC ja $C_{\max}$ akumulatsioonid vähe või üldse mitte ning C_{12h} vähesel määral.

Üldiselt täheldati raltegraviiri farmakokineetika märkimisväärset varieeruvust. Uuringutes BENCHMRK 1 ja 2 täheldatud C_{12h} puhul oli CV interindividuaalsel varieeruvusel 212% ja intraindividuaalsel varieeruvusel 122%. Varieeruvuse põhjusteks BENCHMRK uuringus võib olla erinev manustamine koos toidu ja teiste ravimitega. Üldiselt näitavad DUTREBIS kliinilis-farmakoloogiliste uuringute tulemused sarnaseid ekspositsiooni väärtusi võrreldes lamivudiini ja raltegraviiri üksikkomponentidega, sh raltegraviiri C_{12h} ja $C_{\max}$ väärtuste sarnast varieeruvust. Kummagi üksikkomponendi (lamivudiini ja raltegraviiri) puhul täheldati farmakokineetilised omadused, kasutamine patsientide erirühmades ja koostoimed teiste ravimitega kehtivad ka DUTREBIS puhul.

Avatud üksikannuse randomiseeritud kahe perioodiga ristva võrdluse uuringus hinnati suure rasvasisaldusega eine mõju DUTREBISele, mida manustati 20-le tervele mehele ja naisele. DUTREBISega täheldati sarnaseid AUC väärtusi tühja ja söögi järgi tühja kõhuga manustamisel ning mõnevõrra väiksemaid $C_{\max}$ väärtusi (23% raltegraviiri ja 21% lamivudiini puhul). Lisaks täheldati suuremaid C_{12h} väärtusi (20% raltegraviiri ja 53% lamivudiini puhul). Neid muutusi ei peeta kliiniliselt oluliseks ja seetõttu võib DUTREBIS manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Lamivudiini veenisisese manustamise uuringutes oli keskmine jaotusruumala 1,3 l/kg. Täheldatud eliminatsiooni poolväärtusaeg on 5...7 tundi. Lamivudiini keskmine süsteemne kliirens on ligikaudu 0,32 l/h/kg ning ülekaalus on renaalne kliirens (> 70%) orgaanilise katioontransportsüsteemi kaudu.

Lamivudiinil on terapeutilises annusevahemikus lineaarne farmakokineetika ja seonduvus põhilise plasmavalgu albuminiga on piiratud (< 16%...36% seerumialbumiinile *in vitro* uuringutes).

Piiratud andmed näitavad, et lamivudiin tungib kesknärvisüsteemi ja jõuab tserebrospinaalvedelikku. Lamivudiini kontsentratsioonide keskmine suhe tserebrospinaalvedelikus/seerumis 2...4 tundi pärast suukaudset manustamist oli ligikaudu 0,12. Tõeline penetratsiooni ulatus või seos kliinilise toimega ei ole teada.

Raltegraviiri seonduvus inimese plasmavalkudega on ligikaudu 83% kontsentratsioonivahemikus 2...10 µM.

Rottidel läbis raltegraviir kergesti platsenta, kuid ei tunginud olulisel määral ajju.

Kahes uuringus, kus HIV-1 infektsiooniga patsiendid said 400 mg raltegraviiri kaks korda ööpäevas, oli raltegraviir tserebrospinaalvedelikus kergesti kindlaks tehtav. Esimeses uuringus (n = 18) oli ravimi mediaankontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus 5,8% (vahemikus 1...53,5%) vastavast plasmakontsentratsioonist. Teises uuringus (n = 16) oli ravimi mediaankontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus 3% (vahemikus 1...61%) vastavast plasmakontsentratsioonist. Need mediaannäitajad on ligikaudu 3...6 korda madalamad kui raltegraviiri vaba fraktsioon plasmast.

Biotransformatsioon ja eritumine

Aktiivsel metaboliidil, rakusisesel lamivudiintrifosfaadil, on rakus pikk terminaalne poolväärtusaeg (16...19 tundi) võrreldes lamivudiini poolväärtusajaga plasmas (5...7 tundi).

Lamivudiin eritub peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu. Kuna lamivudiini maksas toimuva metabolismi osakaal on väike (5...10%) ja seonduvus plasmavalkudega samuti, ei ole tõenäoline metaboolsete koostoitmete teke teiste ravimitega.

Uuringud neerukahjustusega patsientidel näitavad, et neerufunktsiooni häire avaldab mõju lamivudiini eritumisele. DUTREBIS't ei tohi manustada patsientidele kreatiniinikliirensiga < 50 ml/min (vt lõik 4.2).

Koostoimel ko-trimoksasooli koostisse kuuluva trimetoprimiga suureneb terapeutiliste annuste kasutamisel lamivudiini ekspositsioon 40%. Annust ei ole vaja kohandada, välja arvatud juhul, kui patsiendil esineb lisaks neerukahjustus (vt lõigud 4.5 ja 4.2). Ko-trimoksasooli ja lamivudiini kooskasutamist neerukahjustusega patsientidel tuleb hoolikalt hinnata.

Raltegraviiri näiline terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 9 tundi lühema α -faasi poolväärtusajaga (~ 1 tund), mis moodustab põhiosa AUC-ist. Pärast radioaktiivselt märgistatud raltegraviiri suukaudse annuse manustamist eritus ligikaudu 51% ja 32% annusest vastavalt roojas ja uriinis. Roojas leidis ainult raltegraviiri, millest enamik on tõenäoliselt saadud sapiga eritunud raltegraviirglükuronidi hüdrolüüsil, nagu täheldati prekliinilistel liikidel. Uriinis tehti kindlaks kaks komponenti, nimelt raltegraviir ja raltegraviirglükuronid, mis moodustasid vastavalt ligikaudu 9% ja 23% annusest. Põhiline ringlev komponent oli raltegraviir, mis moodustas ligikaudu 70% kogu radioaktiivsusest; ülejäänud radioaktiivsuse plasmas moodustas raltegraviirglükuronid. Isovorm-selektiivseid keemilisi inhibiitoreid ja cDNA-ekspresseeritud UDP-glükuronüültransferaase (UGT) kasutanud uuringud näitavad, et UGT1A1 on põhiline raltegraviirglükuronidi moodustumise eest vastutav ensüüm. Seega andmed näitavad, et raltegraviiri eritumise põhiline mehhanism inimestel on UGT1A1-vahendatud glükuronisatsioon.

UGT1A1 polümorfism

30 raltegraviiri saava *28/*28 genotüübiga isiku võrdluses 27 metsiktüüpi genotüübiga isikuga oli AUC-i geomeetriliste keskmiste suhe (90% CI) 1,41 (0,96; 2,09) ja C_{12h} geomeetriliste keskmiste suhe 1,91 (1,43; 2,55). Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks isikutel, kellel on geneetilise polümorfismi tõttu vähenenud UGT1A1 aktiivsus.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Kliinilistes uuringutes ei ole hinnatud DUTREBIS'e farmakokineetikat lastel. DUTREBIS't ei tohi kasutada alla 6 aasta vanustel lastel ega alla 30 kg kaaluvatel patsientidel, sest nendel patsientidel sõltub annus kehakaalust.

DUTREBIS'e lamivudiinkomponendi annustamisskeem lastel on sama üksikkomponendi (EPIVIR) annustamisskeemiga.

DUTREBIS'e fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonitableti raltegraviirkomponent (300 mg raltegraviiri) ei olnud C12 põhjal bioekvivalentne, kuid farmakokineetilise/farmakodünaamilise modelleerimise põhjal ei ole siiski oodata raltegraviiri ekspositsiooni kliiniliselt olulisi erinevusi. Täiskasvanutelt saadud raltegraviiri farmakokineetiliste andmete modelleerimise ja simulatsiooni alusel näidati, et lastel tekivad DUTREBIS'es sisalduva raltegraviiri farmakokineetika tulemusena ekspositsiooni väärtused, mis on täiskasvanutel eelnevalt osutunud ohutuks ja tõhusaks.

DUTREBIS'e farmakokineetika alla 6 aasta vanustel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Eakad

Vanuse põhjal ei ole vaja DUTREBISe annust kohandada. Üle 65-aastastele patsientidele manustatud lamivudiini farmakokineetikat ei ole uuritud; kuid uuritud vanusevahemiku (19...71 aastat, vähesed (8) patsiendid vanuses üle 65 eluaasta) puhul ei täheldatud vanuse kliiniliselt olulist mõju raltegraviiri farmakokineetikale.

Sugu, rass ja kehamassiindeks (KMI)

Soo, rassi või KMI alusel ei ole vaja DUTREBISe annust kohandada. Täiskasvanutel ei esinenud soost, rassist või KMI-st tingitud raltegraviiri farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole DUTREBISe kasutamist uuritud. Soovitused põhinevad üksikkomponentide kohta olemasolevatel andmetel. DUTREBISi ei tohi manustada patsientidele kreatiniinikliirensiga < 50 ml/min. Neerufunktsiooni tuleb jälgida patsientidel, kellel esineb suurema tõenäosusega neerufunktsiooni halvenemine. Kui kreatiniinikliirens väheneb alla 50 ml/min, tuleb DUTREBIS vahetada üksikkomponentide (lamivudiini ja raltegraviiri) vastu. Annustamisjuhiseid vt DUTREBISe üksikkomponentide ravimi omaduste kokkuvõtetest. Kuna ei ole teada, mil määral on DUTREBIS dialüüsitav, tuleb vältida ravimi manustamist enne dialüüsi (vt lõik 4.2).

Lamivudiini farmakokineetilised omadused on kindlaks määratud neerufunktsiooni häire ja HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute väikeses rühmas.

Neerufunktsiooni halvenedes (mida näitab kreatiniinikliirens) suureneb ekspositsioon (AUC_{∞}), C_{max} ja poolväärtusaeg. Kreatiniinikliirensi vähenedes vähenes lamivudiini kumuline suukaudne kogukliirens (Cl/F). Neerufunktsioon ei mõjutanud oluliselt T_{max} väärtusi.

Vähesel määral eritub raltegraviir muutumatul kujul neerude kaudu. Raltegraviiri farmakokineetika uuring on läbi viidud raske neerupuudulikkusega täiskasvanud patsientidel. Lisaks hinnati neerupuudulikkust kombineeritud farmakokineetilises analüüsis. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi raske neerupuudulikkusega patsientide ja tervete isikute vahel ei täheldatud.

Maksakahjustus

Maksapuudulikkusega isikutel ei ole DUTREBISe kasutamist uuritud. Soovitused põhinevad üksikkomponentide kohta olemasolevatel andmetel. Kerge kuni keskmise maksapuudulikkusega patsientidel ei ole vaja DUTREBISe annust kohandada.

Lamivudiini farmakokineetilised omadused on kindlaks tehtud maksafunktsiooni häirega täiskasvanutel. Maksafunktsiooni halvenemine ei muutnud farmakokineetilisi näitajaid; seetõttu ei ole maksafunktsiooni häirega patsientidel vaja lamivudiini annust kohandada. Dekompenseeritud maksahaiguse esinemise korral ei ole lamivudiini ohutus ja efektiivsus tõestatud.

Raltegraviiri elimineerimine toimub peamiselt glükuronisatsiooni teel maksas. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi mõõduka maksapuudulikkusega patsientide ja tervete isikute vahel ei ole täiskasvanutel täheldatud. Raske maksapuudulikkuse mõju raltegraviiri farmakokineetikale ei ole uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Farmakokineetika raseduse ajal

Pärast suukaudset manustamist raseduse lõpus oli lamivudiini farmakokineetika samasugune nagu naistel, kes ei olnud rasedad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

DUTREBISega ei ole loomkatseid läbi viidud. Järgnevad andmed põhinevad DUTREBISe üksikkomponentidega (lamivudiini ja raltegraviiriga) eraldi läbi viidud uuringute leitudel.

Lamivudiini suurte annuste manustamine loomadega teostatud toksilisuse uuringutes ei põhjustanud tõsiseid organkahjustusi. Suurimate annuste kasutamisel täheldati vähest mõju maksa- ja

neerufunktsiooni näitajatele, vahetevahel koos maksa kaalu vähenemisega. Kliiniliselt olulisteks toimeteks olid erütrotsüütide arvu vähenemine ja neutropeenia.

Hiirtel, rottidel, koertel ja küülikutel on raltegraviiriga läbi viidud mittekliinilised toksilisuse uuringud, kaasa arvatud konventsionaalsed farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksisilise, genotoksilisuse, arengutoksilisuse ja juveniilse toksilisuse uuringud. Kliinilistest annustest piisavalt suuremate annuste korral ei täheldatud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensus

Bakteriaalsetes testides ei olnud lamivudiin mutageenne, kuid sarnaselt paljude nukleosiidi analoogidega täheldati aktiivsust *in vitro* tsütogeneetilises testis ja hiire lümfoomitestis. Lamivudiin ei olnud *in vivo* genotoksiline annuste kasutamisel, mille tulemusena saavutatud plasmakontsentratsioonid olid ligikaudu 40...50 korda suuremad oodatavatest terapeutilistest plasmatasemetest. Kuna lamivudiini *in vitro* mutageenne toime ei leidnud kinnitust *in vivo* testides, on järeldatud, et lamivudiin ei tohiks kujutada genotoksilist ohtu ravi saavatele patsientidele.

Transplatsentaarse genotoksilisuse uuringus ahvidel võrreldi zidovudiini monoterapiat zidovudiini ja lamivudiini kombinatsiooniga ekspositsiooni väärtuste puhul, mis vastasid inimesel saavutatavatele. Uuring näitas, et *in utero* kombinatsiooniga kokku puutunud loodetel toimus suuremal määral nukleosiidi analoog-DNA inkorporeerumine mitmetesse looteorganitesse ja neil esines rohkem telomeeri lühenemist kui neil, kes puutusid kokku ainult zidovudiiniga. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

In vitro mikrobialse mutageneesi (Amesi) testide, DNA lõhustumise *in vitro* leeliselise elueerimise testide ning *in vitro* ja *in vivo* kromosoomi aberratsiooni testide põhjal raltegraviiriga ei ole täheldatud mutageensust ega genotoksilisust.

Kartsinogeensus

Rottide ja hiirtega läbi viidud pikaajaliste kartsinogeensusuuringute tulemuste põhjal ei täheldatud lamivudiinil kartsinogeenset toimet inimestele.

Raltegraviiri kartsinogeensusuuring hiirtel ei näidanud mingit kartsinogeenset potentsiaali. Suurimate annuste puhul (400 mg/kg ööpäevas emastel ja 250 mg/kg ööpäevas isastel hiirtele) oli süsteemne ekspositsioon samasugune nagu kliinilise annuse 400 mg kaks korda ööpäevas puhul. Rottidel avastati nina/ninaneelu kasvaja (lamerakuline kartsinoom) annuste 300 mg/kg ja 600 mg/kg ööpäevas puhul emastel ning 300 mg/kg ööpäevas isastel rottidel. Nende kasvajate põhjuseks võis olla ravimi paikne ladestumine ja/või aspireerimine nina/ninaneelu limaskestale suukaudsel manustamisel läbi sondi koos sellele järgneva kroonilise ärrituse ja põletikuga. Siiski on tõenäoline, et ettenähtud kliinilisel kasutamisel ei ole see olnud. Mittetäheldatava kahjuliku toime taseme juures oli süsteemne ekspositsioon sama mis kliinilise annuse 400 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel. Standardsed genotoksilisuse uuringud mutageensuse ja klastogeensuse hindamiseks olid negatiivsed.

Arengutoksilisus

Rottide ja küülikutega läbi viidud arengutoksilisuse uuringutes ei täheldatud raltegraviiril teratogeenset toimet. Lisaroiete esinemissageduse vähest suurenemist täheldati rotipoegadel, kui emasloomadel ületas ravimi ekspositsioon 4,4 korda inimesel saavutatavat ekspositsiooni raltegraviiri kasutamisel annuses 400 mg kaks korda ööpäevas (AUC_{0-24h} põhjal). Arenguhäireid ei täheldatud, kui ekspositsioon ületas 3,4 korda inimesel annuse 400 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel saavutatavat ekspositsiooni (AUC_{0-24h} põhjal) (vt lõik 4.6). Küülikutel sarnaseid toimeid ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Hüpromelloos 2910
Kroskarmelloosnaatrium
Laktoosmonohüdraat
Kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos

Tableti kate

Hüpromelloos
Laktoosmonohüdraat
Triatsetiin
Kollane raudoksiid
Indigokarmiini (E132) alumiiniumlakk
Titaandioksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pärast pakendi esmast avamist on ravimi kasutusajane kõlblikkusaeg temperatuuril kuni 30 °C 30 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Induktsioonkuumutusega suletud fooliumist kattega suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) lastekindla korgiga HDPE pudel.
Pakendi suurus: 1 pudel 60 tabletiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erihoiatused hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/995/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARaADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKtiivSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse piirangud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti lootel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DUTREBIS 150 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lamivudiin/raltegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg lamivudiini ja 300 mg raltegraviiri
(kaaliumsoolana)

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KOLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/995/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

dutrebis

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Pudeli etikett****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

DUTREBIS 150 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lamivudiin/raltegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg lamivudiini ja 300 mg raltegraviiri
(kaaliumsoolana)

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KOLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

MSD + logo

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/995/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

DUTREBIS 150 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid lamivudiin/raltegraviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

Kui te olete DUTREBISist võtva lapse vanem, palun lugege seda teavet hoolikalt koos oma lapsega.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on DUTREBIS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne DUTREBISi võtmist
3. Kuidas DUTREBISist võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas DUTREBISist säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on DUTREBIS ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on DUTREBIS

DUTREBIS on retroviirusevastane ravim, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) nakkuse raviks. See sisaldab toimeainetena lamivudiini ja raltegraviiri:

- Lamivudiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse nukleosiidseteks pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTI-d).
- Raltegraviir kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse HIV integraasi ahela ülekande inhibiitoriteks.

Milleks DUTREBISist kasutatakse

DUTREBISist kasutatakse HIV-i raviks. HIV on viirus, mis põhjustab omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (AIDS-i).

DUTREBISist kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimitega HIV-nakkuse raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 6 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 30 kg. Teie arst on määranud DUTREBISi HIV-nakkuse ohjamiseks.

Kuidas DUTREBIS toimib

Koos teie ravimitega kasutamisel võib DUTREBIS:

- vähendada HIV-i hulka teie veres (seda nimetatakse teie „viiruse hulgaks”);
- suurendada teie CD4-rakkude (teatud tüüpi valgeverelibled, mis mängivad olulist rolli terve immuunsüsteemi säilitamises, et võidelda nakkustega) arvu.

HIV-i hulga vähendamine veres võib parandada teie immuunsüsteemi talitlust. See tähendab, et teie organism võib olla võimeline paremini nakkuse vastu võitlema.

DUTREBIS aitab ka peatada „HIV integraasiks“ nimetatud ensüümi tootmist. See ensüüm on vajalik, et HIV saaks viirust juurde toota.

DUTREBIS ei ravi teid HIV-nakkusest terveks.

2. Mida on vaja teada enne DUTREBISe võtmist

Ärge võtke DUTREBISi:

- kui olete lamivudiini, raltegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, pidage enne DUTREBISe võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage meeles, et DUTREBIS ei ravi teid HIV-nakkusest terveks. See tähendab, et teil võivad jätkuvalt avalduda infektsioonid ja muud HIV-iga seotud haigused, kui te ei võta DUTREBISi vastavalt arstilt saadud juhistele.

Enne DUTREBISe võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega kui:

- teil on olnud depressioon või psühhiaatriline haigus. Mõnedel raltegraviiri (üks DUTREBISes sisalduvatest ravimitest) võtnud patsientidel on teatatud depressioonist, sealhulgas suitsidaalsetest mõtetest ja käitumisest; eriti patsientidel, kellel on eelnevalt olnud depressioon või psühhiaatriline haigus.
- teil on probleeme neerudega – arst võib otsustada muuta teie annust, kasutades DUTREBISes sisalduvaid ravimeid eraldi.
- teil on varem olnud probleeme maksaga, kaasa arvatud B- või C-hepatiit. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust, enne kui otsustab, kas te võite seda ravimit võtta. Ärge lõpetage DUTREBISe võtmist ilma arsti soovituseta.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne DUTREBISe võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

HIV-i ülekanne teistele

HIV levib kokkupuutel nakatunud isiku verega või seksuaalkontakti teel. Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

Pöörake tähelepanu kõrvaltoimetele

DUTREBIS võib põhjustada mõningaid kõrvaltoimeid, millest peate rääkima oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Lisateavet kõrvaltoimete kohta vt lõik 4.

Nahaprobleemid

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib lööve. Mõnedel raltegraviiri (üks DUTREBISes sisalduvatest ravimitest) võtnud patsientidel on teatatud rasketest ja eluohtlikest naha- ja allergilistest reaktsioonidest.

Lihaspõõlendid

Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui tunnete selle ravimi võtmise ajal lihastes ebaselge põhjusega valu, hellust või nõrkust.

Infektsioonid

Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde otsekohe sellest, kui te märkate mis tahes infektsiooni sümptomeid, näiteks:

- palavik ja/või halb enesetunne.

Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelarenenud HIV-nakkus ja kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad eelnevatest nakkustest tingitud põletikunähud ja –sümptomid avalduda varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda nakkustega, mis on olnud olemas ilma väljendunud sümptomiteta.

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud ravimite kasutamist teie HIV-nakkuse raviks. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde otsekohe, kui märkate mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid, nagu:

- lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning rindkere poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus.

Laktatsidoos

Mõnel DUTREBIS't või sarnaseid ravimeid võtvatel inimestel võib tekkida „laktatsidoosiks“ nimetatud kõrvaltoime ja maksaturse. Laktatsidoosi põhjustab piimhappe kogunemine organismis. Seda esineb harva (võib tekkida kuni ühel inimesel 1000-st) ja kui see tekib, siis tavaliselt mõned pärad ravi algust. See võib olla eluohtlik ja põhjustada siseorganite puudulikkust.

- Laktatsidoos tekib suurema tõenäosusega inimestel, kellel on maks haige või kes on tugevalt ülekaalulised, eriti naistel.

Ravi ajal kontrollib arst teid laktatsidoosi nähtude suhtes.

Teavitage otsekohe oma arsti, kui teil tekib mõni järgmistest laktatsidoosi nähtudest või muud sümptomid, mis teile muret valmistavad:

- sügav, kiire ja raske hingamine, uimasus, käte või jalgade tuimus või nõrkus, tunnete end haigena või olete haige (iiveldus või oksendamine), kõhuvalu.

Luuprobleemid

Mõnel kombineeritud HIV-vastast ravi saavatel patsientidel võib tekkida osteonekroosi nimeline luuhaigus (luukoe kärbumine, mis on põhjustatud luu verevarustuse katkemisest). See võib esineda suurema tõenäosusega pikaajalise HIV-vastase ravi, immuunsüsteemi tõsisema kahjustuse ja ülekaalu korral või alkoholi või teiste, kohtike steroidideks nimetatud ravimite kasutamisel.

Teavitage oma arsti, kui märkate mõnda järgmistest osteonekroosi sümptomitest:

- liigesejäikus, valulikkus ja -valu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas) ning liikumisraskus.

Keha kuju muutused

Pidage nõu oma arstiga, kui märkate oma keha kuju muutusi. Retroviirusevastaseid ravimeid võtavad inimesed võivad märgata, et nende keha kuju muutub rasvkoe ümberjaotumise tõttu:

- rasv võib kaduda jalgadelt, kätelt või näost; rasv võib koguneda kõhupiirkonda, rindadele või siseorganite ümber; rasvaladestused (mida mõnikord nimetatakse härja turjaks) võivad tekkida kaela tagaosas. Ei ole veel teada, mis selliseid muutusi põhjustab või kas neil on pikaajalisi mõjusid.

Mõnel DUTREBIS't või teisi retroviirusevastaseid ravimeid võtvatel inimestel võivad tekkida teistsugused muutused, mis ilmnevad vereanalüüsides:

- piimhappe sisalduse suurenemine veres, mis harvadel juhtudel võib põhjustada laktatsidoosi, suhkru ja rasvade (triglütseriidide ja kolesterooli) sisalduse suurenemine veres; insuliiniresistentsus (seega, kui olete diabeetik, on võimalik, et peate veresuhkru kontrolli all hoidmiseks muutma oma insuliiniannust).

Lapsed ja noorukid

DUTREBIS ei ole mõeldud kasutamiseks alla 6-aastastel lastel.

Muud ravimid ja DUTREBIS

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on vajalik seetõttu, et DUTREBISel võib olla koostoimeid teiste ravimitega.

DUTREBIS't ei tohi kasutada koos järgmiste ravimitega. Öelge oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta järgmisi ravimeid:

- lamivudiini sisaldavad ravimid – kasutatakse HIV-i või B-hepatiidi raviks;
- raltegraviiri või emtritsitabiini sisaldavad ravimid – kasutatakse HIV-i raviks;

- suurtes annustes ko-trimoksasool – kasutatakse infektsioonide raviks;
- trimetoprim – kasutatakse infektsioonide raviks;
- interferoonid koos ribaviriiniga või ilma – kasutatakse hepatiidi raviks;
- kladribiin – kasutatakse karvrakulise leukeemia raviks;
- alumiiniumi ja/või magneesiumi sisaldavad antatsiidid – kasutatakse kõrvetiste raviks. Pidage nõu oma arstiga teiste ravivõimaluste osas;
- rifampitsiin – kasutatakse teatud infektsioonide, näiteks tuberkuloosi raviks. Rifampitsiini toimel võib väheneda raltegraviiiri (üks DUTREBISes sisalduvatest ravimitest) tase. Kui te võtate rifampitsiini, võib arst annust muuta, kasutades DUTREBISes sisalduvaid ravimeid eraldi.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

- DUTREBISi ei soovitata kasutada raseduse ajal.
- HIV-nakkusega naised ei tohi last rinnaga toita, sest viirus võib rinnapiimaga lapsele üle kanduda. Pidage nõu oma arstiga, milline on parim viis lapse toitmiseks.

Kui te olete rase või imetate, pidage enne ükskõik millise ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib pärast selle ravimi võtmist pearinglus, ärge töötage masinatega, juhtige autot ega sõitke jalgrattaga.

DUTREBISe õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas DUTREBISi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. DUTREBISi peab kasutama kombinatsioonis teiste HIV-vastaste ravimitega.

Kui palju ravimit võtta

Täiskasvanud, lapsed ja noorukid

Soovitatav annus on üks tabletti kaks korda ööpäevas.

Selle ravimi võtmine

- Neelake tableti tervelt (ärge purustage ega närige).
- Seda ravimit võib võtta koos söögi ja joogiga või ilma.

Kui te võtate DUTREBISi rohkem kui ette nähtud

Ärge võtke rohkem tablette, kui arst on soovitanud. Kui te võtate liiga palju tablette, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te unustate DUTREBISi võtta

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui meelde tuleb. Kui märkate seda 6 tunni jooksul, peate tableti võtma otsekohe. Kui märkate seda pärast 6 tunni möödumist, jätke annus vahele ning võtke järgmised annused nagu tavaliselt.

Kui te lõpetate DUTREBISe võtmise

Tähtis on DUTREBISi võtta täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Ärge lõpetage ravimi võtmist järgmistel põhjustel:

- väga tähtis on kõiki HIV-i ravimeid võtta vastavalt ettekirjutustele ja õigel kellaajal. See võib aidata ravimitel tõhusamalt toimida. Samuti vähendab see võimalust, et ravimid kaotavad toime HIV-i vastu (seda nimetatakse ka „ravimresistentsuseks”);
- kui teie DUTREBISe varu hakkab lõppema, võtke seda oma arstilt või apteegist juurde. See on vajalik sellepärast, et väga tähtis on mitte jääda ravimita, isegi lühiajaliselt. Lühikese ravipausi ajal võib viiruse hulk veres suurened. See võib tähendada, et HIV muutub DUTREBISe suhtes resistentseks ja seda on raskem ravida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei torki.

DUTREBIS sisaldab kahte ravimit: lamivudiini ja raltegraviiri. Järgnevalt on loetletud kahe DUTREBISes sisalduva ravimi kõrvaltoimed.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, pöörduge otsekohe arsti poole:

Neid esineb aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- herpesnakkused, sh võõtohatid;
- aneemia, sh rauavaegusest tingitud;
- infektsiooni või põletiku nähud ja sümptomid;
- vaimne häire;
- enesetapukavatsus või -katse;
- maopõletik;
- maksapõletik (hepatiit). Hepatiidi sümptomite esinemisel võivad nendeks olla kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine, nälja mittetundmine, ikterus (nahk või silma valge osa muutub kollaseks);
- maksapuudulikkus (maks lakkab töötamast, mis võib põhjustada rasket veritsust, turset ja hingamishäireid);
- allergiline lööve (sh punased täpid või laigud, mõnikord koos villide ja nahatursega);
- teatud tüüpi neeruhäired, sh seisundid, mille korral neerud ei suuda enam jääkaineid ja ülejäänu vett vereringest välja viia. Jääkainete ja vedelike kuhjumine mõjutab keha teisi organeid, mis võib põhjustada tüsistusi;
- ravimi võtmine soovitatust suuremates kogustes.

Neid esineb harva (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- laktatsidoos – nähtudeks on sügav, kiire ja raske hingamine, uimasus, käte või jalgade tuimus või nõrkus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu.

Pöörduge otsekohe arsti poole, kui te märkate endal ükskõik millist ülaltoodud kõrvaltoimet.

Muud kõrvaltoimed

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- peavalu, pearinglus;
- iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu;
- väsimus, energiapuudus, unehäired (unetus);
- palavik, üldine halb enesetunne;
- valu ja ebamugavustunne lihastes, liigesvalu;
- kõha, ninaärritus või vesine nohu;
- lööve, juuste väljalangemine (alopeetsia);

- söögiisu vähenemine;
- ebatavalised unenäod, hirmuunenäod, käitumishäired, sügava kurbuse ja väärtusetuse tunne;
- pöörlemistunne;
- kõhupuhitus, liigsed kõhugaasid maos või sooles, seedehäire, röhitised;
- lööve (sagedamini koos darunaviiriga kasutamisel);
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded valgevereliblede arvus, rasvade (nt kolesterooli ja triglütseriidide) sisalduse suurenemine veres, süljenäärmete või kõhunäärme poolt eritatava ensüümi sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- karvanääpsupõletik, gripp, viirusest tingitud nahainfektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon (nt ninaõõne või nina ümber paiknevate põskkoobaste põletik, külmetushaigus), infektsioon lümfisõlmes (nääre kaelal, kaenlaalustes või kubemepiirkonnas);
- soolatüügas;
- infektsiooniga võitlevate valgevereliblede madal arv; kaela, kaenlaaluste ja kubemepiirkonna lümfisõlmede valu või suurenemine;
- allergiline reaktsioon;
- söögiisu suurenemine, suhkurtõbi, kõrge veresuhkru tase, liigne janu, tugev kaalulangus, keha rasvkoe häire;
- ärevus, segasustunne, masendus, meeleolu muutused, paanikahoog;
- mälukaotus, närvikompressioonist (surve närvile) tingitud ülalvalu, tähelepanuhäire, asendi kiirel muutmisel tekkiv pearinglus, maitsehäire, suurenenud unisus, energiapuudus, unustamine, migreen, puuetundlikkuse vähenemine, käte ja/või jalgade tuimus või nõrkus, surisemistunne, unisus, pingetunne, värinad, halva kvaliteediga uni;
- nägemishäired;
- sumin, susin, vilin, helin või muu püsiv heli kõrvades;
- südamepekslemine, aeglane südame löögisagedus, kiire või ebakorrapärane südametegevus;
- kuumahood, kõrge vererõhk;
- kare, kriipiv või pinges hää, ninaverejooks, ninakinnisus;
- ülakõhuvalu, ebamugavustunne pärast piirkonnas, kõhukinnisus, suukuivus, kõrvetised, valulik neelamine, kõhunäärme põletik (pankreatiit), valu või haavand maos või soolestiku ülasosas, veritsus pärast, ebamugavustunne maos, igemepõletik; keele turse, punetus ja valulikkus;
- rasva kogunemine maksas;
- akne, ebatavaline juuste väljalangemine või hõrenemine, naha punetus; keha rasva ebatavaline ümberjaotumine, näiteks rasvkoe vähenemine jalgadel, kätel ja näol ning rasva kogunemine kõhupiirkonnas; liighigistamine, öine higistamine, naha paksenemine ja sügelus korduva kratsimise tõttu, nahakahjustus, naha kuivus;
- seljavalu, luu-/lihasvalu, lihaste hellus või nõrkus, kaelavalu, käte või jalgade valu, kõõluste põletik, luukoe mineraalide sisalduse vähenemine;
- neerukivid, öine urineerimine, neerutsüst;
- erektsioonihäired, rindade suurenemine meestel, menopausi sümptomid;
- ebamugavustunne rindkeres, külmavärinad, näo turse, närvilisus, tükk kaelal; käte, pahklude või labajalgade turse; valu;
- vereliistakute (teatud tüüpi rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu langus vereanalüüsis, neerutalitluse näitajate halvenemine vereanalüüsis, lihasensüümi aktiivsuse suurenemine vereanalüüsis, suhkru sisaldumine uriinis, punavereliblede leid uriinis, kehakaalu suurenemine, vööümbermõõdu suurenemine, verevalgu (albumiini) sisalduse vähenemine, vere hüübimisaja pikenemine, vereanalüüsis madal punavereliblede arv (aneemia ehk kehvveresus).

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- tõsine allergiline reaktsioon, mis põhjustab nöö, keele või kõri turset, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust;
- lihaskoe lagunemine;
- maksahäired, nagu naha või silmavalgete kollasus, maksaturse või rasvmaks;
- amülaasiks nimetatud ensüümi sisalduse suurenemine vereanalüüsis.

Väga harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000-st)

- vereanalüüsis luuüdi talitluse häire uute punaste vereliblede tootmisel (puhas punalibleaplaasia).

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

- hüperaktiivsus.

Ravi ajal raltegraviiriga on saadud teateid lihasvalu, -helluse või -nõrkuse kohta.

HIV-iga patsientidel on risk vähi tekkeks suurem kui haiguseta patsientidel. Kliiniliste uuringutes oli vähki haigestunud patsientide arv sarnane raltegraviiriga ravi saanud HIV-iga patsientide ja teistsuguseid HIV-i ravimeid saanud patsientide seas.

Kui te märkate endal ükskõik millist ülalloetletud kõrvaltoimet, pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [Veebis](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas DUTREBISst säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoidke originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid analüüsatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida DUTREBIS sisaldab

- Toimeained on lamivudiin ja raltegraviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg lamivudiini ja 300 mg raltegraviiri (kaaliumsoolana). Teised koostisosad on: hüpromelloos (2910), kroscarmelloosnaatrium, laktoosmonohüdraat, rändioksiid (kolloidne), magneesiumstearaat ja mikrokristalliline tselluloos. Lisaks sisaldab tableti polümeerkate järgmisi abiaineid: hüpromelloos, laktoosmonohüdraat, triatsetiin, kollane raudoksiid, indigokarmiini (E132) alumiiniumlakk ja titaandioksiid.

Kuidas DUTREBIS välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tablett on ovaalne roheline tablett, mille ühel küljel on märgistus „144”. Saadaval on üks pakendi suurus: 1 pudel 60 tabletiga.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

BE/LU

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

LT

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

BG

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

HU

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

CZ

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

MT

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

DK

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

NL

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: +31 20 59 99 000 (+31 23 5153153)
medicainfo.nl@merck.com

DE

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

NO

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

EE

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

AT

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

EL

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

PL

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

ES

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

PT

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

FR

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

RO

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

HR

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

SI

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

SK

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

FI

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

SE

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

UK

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 167272
medicalinformationuk@merck.com

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AA/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.