

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DUTREBIS 150 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg lamivudiinia ja 300 mg raltegraviiria (kaliumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 39,70 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vihreä, soikea tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "144".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

DUTREBIS on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa ihmisen immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisille, nuorille ja yli 6-vuotiaille lapsille, jotka painavat vähintään 30 kg ja joilla ei havaita eikä ole aikaisemmin havaittu viitteitä virusten resistenssistä integraasinestäjiä tai nukleosidirukenteisia transkriptaasin estäjiä (NRTI) vastaan (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa hoito.

Annostus

DUTREBIS-valmistetta on käytettävä yhdessä muun vaikuttavan retroviruslääkityksen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Aikuiset, nuoret ja lapset (6–11-vuotiaat, jotka painavat vähintään 30 kg)

Suosittelun annostus on yksi tabletti (150 mg lamivudiinia / 300 mg raltegraviiria) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Raltegraviiria on saatavana myös purutabletteina vähintään 11 kg painaville lapsille ja rakeina oraalisuspensiota varten vähintään 3 kg mutta alle 20 kg painaville imeväisille ja leikki-ikäisille lapsille 4 viikon iästä alkaen. Lisätietoja purutablettien ja oraalisuspension annostuksesta on näiden lääkemuuotojen valmisteyhteenvedoissa.

Lamivudiinia on saatavana myös oraaliuoksena yli kolmen kuukauden ikäisille lapsille, jotka painavat alle 14 kg, tai potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja.

Enimmäisannos on yksi tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa.

Jos annos on unohtunut

Jos DUTREBIS-annoksen unohtuminen huomataan 6 tunnin kuluessa lääkkeen tavanomaisesta ottoajankohdasta, potilasta neuvotaan ottamaan normaali DUTREBIS-annos mahdollisimman pian.

Jos annoksen unohtuminen huomataan yli 6 tunnin kuluttua normaalista lääkkeenottoajankohdasta, potilaan on jätettävä unohtunut annos väliin ja palattava sen jälkeen normaaliin annostusohjelmaan.

Läikkäät potilaat

Lamivudiinin ja raltegraviirin käytöstä läikkäiden potilaiden hoidossa on vain vähän tietoja (ks. kohta 5.2). Siksi DUTREBIS-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta tässä ikäryhmässä. Koska lamivudiini erittyy huomattavassa määrin munuaisten kautta ja heikentynyt munuaisten toiminta on yleisempää iäkkäillä potilailla, munuaisten toimintaa on seurattava. Heikentynyt munuaistoiminta saattaa vaatia siirtymistä DUTREBIS-hoidosta valmisteen yksittäisten lääkeaineiden (lamivudiinin ja raltegraviirin) käyttöön. DUTREBIS-valmisteen yksittäisten lääkeaineiden annostus on tarkistettava näiden lääkeaineiden valmisteyhteenvedoista.

Munuaisten vajaatoiminta

DUTREBIS-valmistetta ei pidä antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min. Munuaisten toimintaa on seurattava niissä potilasryhmissä, joissa munuaisten toiminnan heikkeneminen on todennäköisempää. Jos kreatiniinipuhdistuma laskee tasolle < 50 ml/min, DUTREBIS-hoidosta on siirryttävä valmisteen sisältämien yksittäisten lääkeaineiden (lamivudiinin ja raltegraviirin) käyttöön. DUTREBIS-valmisteen yksittäisten lääkeaineiden annostus on tarkistettava näiden lääkeaineiden valmisteyhteenvedoista. Koska ei tiedetä, missä määrin DUTREBIS poistuu dialyysissä, sitä ei pidä antaa ennen dialyysiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ei vaadi DUTREBIS-annostuksen muuttamista. Lamivudiinin ja raltegraviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on vaikea maksan perussairaus. Siksi DUTREBIS-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

DUTREBIS-valmistetta ei pidä käyttää alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon. Alle 6-vuotiaiden ja alle 30 kg painavien potilaiden hoidossa on käytettävä DUTREBIS-valmisteen yksittäisiä lääkeaineita painonmukaisina annoksina. DUTREBIS-valmisteen yksittäisten lääkeaineiden annostus on tarkistettava näiden lääkeaineiden valmisteyhteenvedoista. Tällä hetkellä saatavilla olevia tietoja on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2.

Antotapa

Suun kautta.

DUTREBIS-tabletit voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Tabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa murskata eikä pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

DUTREBIS-valmistetta ei suositella käytettäväksi ainoana lääkkeenä.

Depressio

Raltegraviirin käytön yhteydessä on raportoitu masennusta, myös itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä, erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin todettu masennusta tai psyykkinen sairaus. DUTREBIS-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin todettu masennusta tai psyykkinen sairaus.

Munuaisten vajaatoiminta

DUTREBIS-valmistetta ei pidä antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min. Munuaisten toimintaa on seurattava niissä potilasryhmissä, joissa munuaisten toiminnan heikkeneminen on todennäköisempää. Jos kreatiniinipuhdistuma laskee tasolle < 50 ml/min,

DUTREBIS-hoidosta on siirryttävä valmisteen sisältämien yksittäisten lääkeaineiden (lamivudiinin ja raltegraviirin) käyttöön (ks. kohta 4.2). DUTREBIS-valmisteen yksittäisten lääkeaineiden annostus on tarkistettava näiden lääkeaineiden valmisteyhteenvedoista.

Opportunistiset infektiot

Lamivudiinia tai muita retroviruslääkkeitä saaville potilaille voi kehittyä edelleen opportunistisia infektioita ja muita HIV-infektion komplikaatioita, ja siksi heidän on oltava jatkuvasti HIV:n liitännäissairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tarkassa kliinisessä seurannassa.

HIV:n tarttuminen

Potilaille on kerrottava, etteivät nykyiset retroviruslääkkeet paranna HIV-infektiota eikä niiden ole osoitettu estävän HI-viruksen tarttumista muihin ihmisiin veren välityksellä. Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu vähentävän olennaisesti sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartuntariskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Virologinen tehottomuus ja resistenssin kehittyminen

Raltegraviirin farmakokinetiikassa havaittiin yleisesti huomattavia yksilöiden välisiä ja yksilökohtaisia vaihteluita (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Geneettisesti raltegraviirin resistenssikynnys on suhteellisen matala. Siksi DUTREBIS-hoitoa on annettava, mikäli mahdollista, yhdessä toisen vaikuttavan retroviruslääkkeen kanssa, jotta mahdollinen virologisen tehottomuuden ja resistenssin kehittymisen vaara voitaisiin välttää (ks. kohta 5.1).

Haimatulehdus

Lamivudiinia käyttävillä potilailla on esiintynyt harvoin haimatulehdusta. Ei kuitenkaan tiedetä varmasti, ovatko nämä tapaukset johtuneet retroviruslääkityksestä vai HIV-taudista. DUTREBIS-hoito on lopetettava heti, jos havaitaan haimatulehdukseen viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä tai poikkeavia laboratorioarvoja.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosia, johon yleensä liittyy hepatomegalia ja rasvamaksa, on raportoitu nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI), kuten lamivudiinin, käytön yhteydessä. Varhaisia oireita (oireinen hyperlaktatemia) ovat hyvänlaatuiset ruoansulatusvaivat (pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu), epäspesifinen huonovointisuus, ruokahaluttomuus, laihtuminen, hengitysoireet (nopea ja/tai syvä hengitys) tai neurologiset oireet (myös motorinen heikkous).

Maitohappoasidoosiin liittyy suuri kuolleisuus, ja se voi olla yhteydessä haimatulehdukseen, maksan vajaatoimintaan tai munuaisten vajaatoimintaan.

Maitohappoasidoosi ilmaantui yleensä muutaman kuukauden tai useita kuukausia kestäneen hoidon jälkeen.

Nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien käyttö on lopetettava, jos potilaalla todetaan oireinen hyperlaktatemia ja metabolinen asidoosi / maitohappoasidoosi, etenevä hepatomegalia tai nopeasti kohoavia aminotransferaasiarvoja.

Vaaroisuutta on noudatettava, kun nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä määrätään potilaille (erityisesti ylipainoisille naisille), joilla on hepatomegalia, maksatulehdus tai muita maksasairauksien ja rasvamaksan tunnettuja riskitekijöitä (näihin kuuluvat myös tietyt lääkevalmisteet ja alkoholi). Riski saattaa olla erityisen suuri potilailla, joilla on samanaikainen C-hepatiitti ja jotka saavat alfainterferoni- ja ribaviriinihoitoa.

Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, jos riski on suurentunut.

Maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ei vaadi DUTREBIS-annostuksen muuttamista. Lamivudiinin ja raltegraviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on vaikea maksan perussairaus. Siksi DUTREBIS-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoon liittyvät maksan toimintahäiriöt ovat yleisempiä potilailla, joilla on jo ennestään maksan vajaatoimintaa, krooninen hepatiitti mukaan luettuna, ja näiden potilaiden tilaa on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla havaitaan maksasairauden pahenemiseen viittaavia merkkejä, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

HIV-potilaat, joilla on samanaikainen hepatiitti B- tai C -virusinfektio

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksahaittojen vaara on suurempi kroonista B- tai C-hepatiittia sairastavilla retroviruslääkkeitä saavilla potilailla. Lääkäreiden on tutustuttava tähänhetkisiin HIV:n hoitosuosituksiin samanaikaista B-hepatiittia sairastavien HIV-potilaiden optimaalista hoitoa valittaessa. Jos B- tai C-hepatiitin hoitoon annetaan samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, on syytä tutustua myös näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoihin. Jos samanaikaista B-hepatiittia sairastavien potilaiden DUTREBIS-hoito lopetetaan, suositellaan maksan toimintakokeiden ja hepatiitti B -viruksen replikaatiota kuvaavien merkkiainetason säännöllistä seurantaa, sillä lamivudiinin lopettaminen voi johtaa hepatiitin äkilliseen pahenemiseen.

Osteonekroosi

Vaikka osteonekroosin katsotaan johtuvan useista eri tekijöistä (jotka ovat esimerkiksi kortikosteroidien käyttö, alkoholinkäyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen, suuri painoindeksi), osteonekroosia on raportoitu erityisesti pitkälle edennyt HIV-tautia sairastavilla ja/tai retroviruslääkkeitä pitkään käyttäneillä potilailla. Potilailla on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Lipodystrofia

Retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoon on liittynyt kehon rasvakudoksen uudelleenjakautumista (lipodystrofiaa) HIV-potilailla. Näiden tapahtumien pitkäaikaisvaikutuksia ei toistaiseksi tunneta. Ilmiön syntymekanismeja ei tunneta täysin. Viskeraalisen lipomatoosin on arveltu liittyvän proteaasinästäjiin ja lipoatrofian vastaisesti nukleosidirakenteisiin käänteiskopioijaentsyymien estäjiin. Suurentunut lipodystrofiariski on yhdistetty toisaalta tiettyihin potilaan ominaisuuksiin, kuten korkeaan ikään, ja toisaalta lääkityksestä johtuviin tekijöihin, kuten retroviruslääkityksen pitkään kestoan ja siihen liittyviin metabolisiin häiriöihin. Kliinisen tutkimuksen yhteydessä on arvioitava myös rasvakudoksen uudelleenjakautumiseen viittaavat fyysiset merkit. Seerumin lipidien ja verensokerin paastotason mittaamista on syytä harkita. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisesti (ks. kohta 4.8).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-potilailla retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon aloittaminen voi laukaista oireettomien tai piilevien opportunististen patogeenien aiheuttaman tulehdusreaktion, mikä voi johtaa vakaviin kliinisiin tiloihin tai oireiden pahenemiseen. Tällaisia reaktioita on havaittu yleensä yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana. Niitä voivat olla esimerkiksi sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmunisairauksia (kuten Basedowin tautia). Niiden raportoitu alkamisaika on kuitenkin ollut vaihtelevampi, ja niitä voi ilmaantua vielä useiden kuukausien kuluttua hoidon alkamisesta.

Mitokondrioiden toimintahäiriö

Nukleosidi- ja nukleotidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. Mitokondrioiden toimintahäiriötä on raportoitu HIV-negatiivisilla imeväisikäisillä lapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidirakenteisille käänteiskopioijaentsyymien estäjille ennen syntymää ja/tai syntymän jälkeen. Tärkeimpiä raportoituja

haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, hyperlipasemia). Nämä tapahtumat ovat usein ohimeneviä. Joitakin myöhään ilmaantuneita neurologisia häiriöitä on raportoitu (hypertonia, kouristuskohtaus, poikkeava käyttäytyminen). Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko neurologiset häiriöt ohimeneviä vai pysyviä. Kaikkien ennen syntymää nukleosidi- ja nukleotidirakenteisille käänteiskopioijaentsyymien estäjille altistuneiden, myös HIV-negatiivisten, lasten tilaa on seurattava kliinisesti ja laboratoriotutkimusten avulla, ja heille on tehtävä perusteelliset tutkimukset mahdollisen mitokondrioiden toimintahäiriön toteamiseksi, jos siihen viittaavia oireita tai löydöksiä havaitaan.

Myopatia ja rabdomyolyysi

Myopatiaa ja rabdomyolyysiä on raportoitu raltegraviirin käytön yhteydessä. DUTREBIS-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aikaisemmin ollut myopatia tai rabdomyolyysi tai joilla on altistavia tekijöitä, kuten muu lääkitys, joka on yhdistetty näihin tiloihin (ks. kohta 4.8).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

DUTREBIS-valmistetta ei saa käyttää yhdessä minkään muun lamivudiinia tai raltegraviiria sisältävän lääkevalmisteen eikä emtritsitabiinia sisältävien lääkkeiden kanssa.

Lamivudiinin ja kladribiinin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Raltegraviirin yhteiskäyttö alumiinia ja magnesiumia sisältävien antasidien kanssa pienensi raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. DUTREBIS-valmisteen ja alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

DUTREBIS-valmistetta ei tulisi antaa yhdessä rifampisiinin kanssa, sillä se pienentää plasman raltegraviiripitoisuutta (ks. kohta 4.5). Ei tiedetä, vaikuttaako tämä raltegraviirin tehoon. Ellei rifampisiinin käyttöä voida välttää, DUTREBIS-hoidosta voidaan siirtyä valmisteen yksittäisten lääkeaineiden (lamivudiinin ja raltegraviirin) käyttöön. DUTREBIS-valmisteen yksittäisten lääkeaineiden annostus on tarkistettava näiden lääkeaineiden valmisteyhteenvedoista.

Varovaisuutta on noudatettava myös, jos DUTREBIS-valmistetta annetaan yhtäikää muiden uridiinidifosfaattiglukuronosyyylitransferaasi (UGT) 1A1:n voimakkaiden induktoreiden kanssa.

Vaikeat iho- ja yliherkkyyssreaktiot

Vaikeita, mahdollisesti hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita ihoreaktioita on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet raltegraviiria, useimmissa tapauksissa samanaikaisesti muiden näihin reaktioihin yhdistettyjen lääkevalmisteiden kanssa. Näitä reaktioita ovat mm. Stevens–Johnsonin oireyhtymä sekä toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Myös yliherkkyyssreaktioita on raportoitu, ja niiden tyypillisiä piirteitä olivat ihottuma, yleislöydökset ja toisinaan sisäelinten toimintahäiriöt, mukaan lukien maksan vajaatoiminta. DUTREBIS-valmisteen ja muiden epäilyksenalaisten lääkeaineiden käyttö on lopetettava heti, jos ilmaantuu vaikeiden ihoreaktioiden tai yliherkkyyssreaktioiden merkkejä tai oireita (näitä voivat olla esim. vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy kuume, yleinen huonovointisuus, väsymys, kipu lihaksissa tai nivelissä, rakkuloita, leesioita suussa, sidekalvotulehdus, kasvojen turvotus, maksatulehdus, eosinofilia tai angioedeema). Kliinistä tilaa sekä maksan aminotransferaasiarvoja on tarkkailtava ja aloitettava asianmukainen hoito. DUTREBIS-valmisteen tai muiden epäilyksenalaisten lääkeaineiden lopettamisen viivästyminen vaikean ihottuman ilmaantumisen jälkeen voi johtaa hengenvaaralliseen reaktioon.

Ihottuma

Ihottuma oli yleisempää aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla, jotka saivat raltegraviiria + darunaviiria sisältäviä hoito-ohjelmia, verrattuna potilaisiin, jotka saivat raltegraviiria ilman darunaviiria tai darunaviiria ilman raltegraviiria (ks. kohta 4.8).

Laktoosi

DUTREBIS kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyshäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska DUTREBIS sisältää lamivudiinia ja raltegraviiria, kaikkia yhteisvaikutuksia, joita on liittynyt kumpaan tahansa näistä lääkeaineista, voi esiintyä myös DUTREBIS-hoidon yhteydessä. Näiden lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksiin on osallistunut vain aikuisia.

Lamivudiini ei metaboloitu CYP3A-entsyymin välityksellä, joten yhteisvaikutukset tämän järjestelmän kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden (esim. proteaasineestäjien) kanssa ovat epätodennäköisiä.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että raltegraviiri ei ole sytokromi P450 (CYP) -entsyymien substraatti, se ei estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- eikä CYP3A-entsyymien toimintaa, ei indusoi CYP3A4-entsyymiä eikä estä P-glykoproteiinin välityksellä tapahtuvaa kuljetusta. Näiden tietojen perusteella raltegraviiriin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat näiden entsyymien tai P-glykoproteiinin substraatteja.

Lamivudiini eliminoiduu pääasiassa erittymällä aktiivisesti munuaisten kautta orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmän välityksellä. Yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden kanssa on otettava huomioon, varsinkin jos ne eliminoiduvat pääasiassa erittymällä aktiivisesti munuaisten kautta orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmän välityksellä, kuten trimetopriimi. Muut lääkevalmisteet (esim. ranitidiini, simetidiini) eliminoiduvat vain osittain tämän mekanismin välityksellä, eikä niillä ole todettu olevan yhteisvaikutuksia lamivudiinin kanssa. NRTI-ryhmän lääkkeet (esim. didanosini, tsidovudiini) eivät eliminoidu tämän mekanismin välityksellä eikä niillä siis todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia lamivudiinin kanssa.

In vitro ja *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että raltegraviiri eliminoiduu pääasiassa metaboloitumalla UGT1A1:n välityksellä glukuronidaatioreitin kautta.

Vaikka *in vitro* -tutkimukset osoittivat, että raltegraviiri ei ole UDP-glukuronosyylitransferaasin (UGT) 1A1 ja 2B7 estäjä, yhdessä kliinisessä tutkimuksessa havaitut bilirubiinin glukuronidaatioon kohdistuneet vaikutukset viittavat siihen, että jonkinasteista UGT1A1:n estymistä voi esiintyä *in vivo*. Vaikutuksen voimakkuuden perusteella näyttää kuitenkin epätodennäköiseltä, että se voisi johtaa kliinisesti merkittäviin yhteisvaikutuksiin muiden lääkkeiden kanssa.

Raltegraviirin farmakokinetiikassa havaittiin huomattavia yksilöiden välisiä ja yksilökohtaisia vaihteluja. Seuraavien lääkeaineiden yhteisvaikutuksia koskevat tiedot perustuvat geometrisiin keskiarvoihin, eikä vaikutusta voida ennustaa täsmällisesti yksittäisen potilaan osalta.

DUTREBIS-valmisteeseen ja etraviriiniin yhteisvaikutustutkimuksessa raltegraviiriin ja etraviriiniin välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia raltegraviiriin osalta. Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun näitä lääkeaineita annetaan samanaikaisesti.

Trimetopriimi-sulfametoksatsolin (160/800 mg) trimetopriimiosa suurentaa lamivudiinialtistusta 40 %. Sulfametoksatsoliosalla ei ollut vaikutusta lamivudiiniin. DUTREBIS-annostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2). Lamivudiini ei vaikuta trimetopriimiin eikä sulfametoksatsolin farmakokinetiikkaan. Jos samanaikainen DUTREBIS-hoito on aiheellista, potilaiden tilaa on seurattava kliinisesti. DUTREBIS-valmisteeseen yhteiskäyttöä suurten trimetopriimi-sulfametoksatsoliannosten kanssa on vältettävä *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen ja toksoplasmoosin hoidossa.

Tsido­vudiinin $C_{\max}$ -arvo suureni jonkin verran (28 %), kun sitä annettiin yhdessä lamivudiinin kanssa, mutta kokonaisaltistus (AUC) ei muuttunut merkittävästi. Tsido­vudiini ei vaikuta lamivudiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota *in vitro*, mikä saattaa johtaa kladribiinin tehottomuuteen, jos näitä lääkeaineita käytetään yhdistelmänä kliinisessä tilanteessa. Jotkin kliiniset löydökset viittaavat myös lamivudiinin ja kladribiinin mahdolliseen yhteisvaikutukseen. Siksi DUTREBIS-valmisteen yhteiskäyttöä kladribiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutustutkimuksissa raltegraviirilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta etraviriinin, maravirokin, tenofoviirin, hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden, metadonin, midatsolaamin eikä bosepreviirin farmakokinetiikkaan.

Joissakin tutkimuksissa raltegraviirin ja darunaviirin yhteiskäyttö pienensi jonkin verran darunaviirin pitoisuutta plasmassa. Tämän vaikutuksen mekanismia ei tunneta. Raltegraviirin vaikutus darunaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei kuitenkaan näytä olevan kliinisesti merkittävä.

DUTREBIS-valmistetta ei tulisi käyttää yhdessä rifampisiinin kanssa. Rifampisiini pienentää raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Muutoksen vaikutusta raltegraviirin tehoon ei tunneta. Ellei yhteiskäyttöä rifampisiinin kanssa voida välttää, DUTREBIS-hoidosta voidaan siirtyä valmisteen yksittäisten lääkeaineiden (lamivudiinin ja raltegraviirin) käyttöön. DUTREBIS-valmisteen yksittäisten lääkeaineiden annostus on tarkistettava näiden lääkeaineiden valmisteyhteenvetoista. Raltegraviiri metaboloituu pääasiassa UGT1A1:n välityksellä, joten varovaisuutta on noudatettava myös, kun DUTREBIS-valmistetta annetaan yhdessä muiden voimakkaiden UGT1A1:n induktoreiden kanssa. Lääkeaineita metaboloivien entsyymien muiden voimakkaiden induktoreiden, kuten fenytoiinin ja fenobarbitaalin, vaikutusta UGT1A1:een ei tunneta. Heikompia induktoreita (esim. efavirentsiä, nevirapiinia, etraviriinia, rifabutiinia, glukokortikoideja, mäkikuismaa, pioglitatsonia) voidaan käyttää yhdessä DUTREBIS-valmisteen kanssa.

DUTREBIS-valmisteen samanaikainen käyttö tunnettujen voimakkaiden UGT1A1:n estäjien (esim. atatsanaviirin) kanssa voi suurentaa raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Heikot­mat UGT1A1:n estäjät (esim. indinaviiri, sakinaviiri) voivat myös suurentaa raltegraviirin pitoisuutta plasmassa mutta vähemmän kuin atatsanaviiri. Myös tenofoviiri voi suurentaa raltegraviirin pitoisuutta plasmassa, mutta tämän vaikutuksen mekanismia ei tunneta (ks. taulukko 1). Kliinisissä tutkimuksissa suuri osa potilaista sai optimoidun peruslääkehoidon osana atatsanaviiria ja/tai tenofoviiria, jotka molemmat suurentavat raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Turvallisuusprofiili oli atatsanaviiria ja/tai tenofoviiria saaneilla potilailla yleisesti samanlainen kuin potilailla, jotka eivät saaneet näitä lääkeaineita. Siksi DUTREBIS-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

DUTREBIS-valmisteen ja kaksiarvoisia metallikationeja sisältävien antasidien samanaikainen käyttö saattaa heikentää raltegraviirin imeytymistä kelatoitumisen vuoksi, mikä pienentää raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. Kun alumiinia ja magnesiumia sisältävää antasidia otettiin 6 tunnin kuluessa raltegraviiria noksista, raltegraviirin pitoisuus plasmassa pieneni merkittävästi. Siksi DUTREBIS-valmisteen ja alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien antasidien samanaikaista käyttöä ei suositella. Kun raltegraviiria annettiin yhtä­kaa kalsiumkarbonaattia sisältävän antasidin kanssa, raltegraviirin pitoisuus plasmassa pieneni, mutta tätä yhteisvaikutusta ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Siksi DUTREBIS-annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun valmistetta annetaan yhtä­kaa kalsiumkarbonaattia sisältävien antasidien kanssa.

DUTREBIS-valmisteen samanaikainen käyttö muiden mahalaukun happamuutta vähentävien lääkeaineiden (esim. omepratsolin ja famotidiinin) kanssa voi nopeuttaa raltegraviirin imeytymistä ja suurentaa raltegraviirin pitoisuutta plasmassa (ks. taulukko 1). Kolmannen vaiheen tutkimuksissa turvallisuusprofiili oli protonipumpun estäjiä tai H₂-reseptorinsalpaajia käyttäneiden potilaiden alaryhmässä samanlainen kuin potilailla, jotka eivät käyttäneet näitä antasidieja. Siksi DUTREBIS-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen protonipumpun estäjiä tai H₂-reseptorinsalpaajia käytettäessä.

DUTREBIS-valmisteen ja muiden samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset on lueteltu alla taulukossa 1.

Taulukko 1
DUTREBIS-valmisteen yksittäisten aineosien ja muiden lääkevalmisteiden farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Suositukset yhteiskäytöstä DUTREBIS-valmisteen kanssa
RETROVIRUSLÄÄKKEET		
Proteaasinestäjät		
atatsanaviiri/ritonaviiri/raltegraviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 41 % raltegraviirin C _{12h} ↑ 77 % raltegraviirin C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1:n esto)	DUTREBIS-annosta ei tarvitse muuttaa.
atatsanaviiri/ritonaviiri/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
tipranaviiri/ritonaviiri/raltegraviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 24 % raltegraviirin C _{12h} ↓ 55 % raltegraviirin C _{max} ↓ 12 % (UGT1A1:n induktio)	DUTREBIS-annosta ei tarvitse muuttaa.
tipranaviiri/ritonaviiri/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-valmisteet)		
efavirentsi/raltegraviiri (raltegraviiri 400 mg:n kerta-annoksena)	raltegraviirin AUC ↓ 36 % raltegraviirin C _{12h} ↓ 21 % raltegraviirin C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1:n induktio)	DUTREBIS-annosta ei tarvitse muuttaa.
efavirentsi/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
etraviriini/raltegraviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 10 % raltegraviirin C _{12h} ↓ 34 % raltegraviirin C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1:n induktio) etraviriinin AUC ↑ 10 % etraviriinin C _{12h} ↑ 17 % etraviriinin C _{max} ↑ 4 %	DUTREBIS-valmisteen tai etraviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.
etraviriini/DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamivudiinia / 300 mg raltegraviiria)	raltegraviirin AUC ↑ 8 % raltegraviirin C _{max} ↑ 20 % raltegraviirin C _{12h} ↓ 14 %	

Lääkevalmisteet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Suositukset yhteiskäytöstä DUTREBIS-valmisteen kanssa
<i>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-valmisteet)</i>		
emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	DUTREBIS-valmisteen yhteiskäyttöä emtrisitabiinia sisältävien valmisteiden kanssa ei suositella, koska sekä lamivudiini (DUTREBIS-valmisteen aineosana) että emtrisitabiini ovat sytidiinianalogeja (solunsisäisten interaktioiden vaara) (ks. kohta 4.4).
tenofoviiri/raltegraviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 49 % raltegraviirin C _{12h} ↑ 3 % raltegraviirin C _{max} ↑ 64 % (yhteisvaikutuksen mekanismi tuntematon) tenofoviirin AUC ↓ 10 % tenofoviirin C _{24h} ↓ 13 % tenofoviirin C _{max} ↓ 32 %	DUTREBIS-valmisteen tai tenofoviiridisoproksiili-lamaraatin annosta ei tarvitse muuttaa.
tenofoviiri/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
tsidovudiini/lamivudiini	lamivudiinin farmakokinetiikka ↔ tsidovudiinin C _{max} ↑ 28 % tsidovudiinin AUC ↔	DUTREBIS-valmisteen tai tsidovudiinin annosta ei tarvitse muuttaa.
tsidovudiini/raltegraviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
kladribiini/raltegraviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	DUTREBIS-valmisteen ja kladribiinin yhteiskäyttöä ei suositella.
kladribiini/lamivudiini	Lamivudiinin ja kladribiinin yhteisvaikutukset ovat mahdollisia, koska lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota.	
<i>CCR5:n estäjät</i>		
maraviroki/raltegraviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 37 % raltegraviirin C _{12h} ↓ 28 % raltegraviirin C _{max} ↓ 33 % (yhteisvaikutuksen mekanismi tuntematon) maravirokin AUC ↓ 14 % maravirokin C _{12h} ↓ 10 % maravirokin C _{max} ↓ 21 %	DUTREBIS-valmisteen tai maravirokin annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Suositukset yhteiskäytöstä DUTREBIS-valmisteen kanssa
maraviroki/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET		
<i>NS3/4A-proteaaasineestäjät</i>		
bosepreviiri/raltegraviiri (raltegraviiri 400 mg:n kerta-annoksena)	raltegraviirin AUC ↑ 4 % raltegraviirin C _{12h} ↓ 25 % raltegraviirin C _{max} ↑ 11 % bosepreviirin AUC ↓ 2 % bosepreviirin C _{8h} ↓ 26 % bosepreviirin C _{max} ↓ 4 % (yhteisvaikutuksen mekanismi tuntematon)	DUTREBIS-valmisteen tai bosepreviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
bosepreviiri/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
MIKROBILÄÄKKEET		
<i>Mykobakteerilääke</i>		
rifampisiini/raltegraviiri (raltegraviiri 400 mg:n kerta-annoksena)	raltegraviirin AUC ↓ 40 % raltegraviirin C _{12h} ↓ 51 % raltegraviirin C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1:n induktio)	Rifampisiinin ja DUTREBIS-valmisteen yhteiskäyttöä ei suositella. Ellei yhteiskäyttöä rifampisiinin kanssa voida välttää, DUTREBIS- hoidosta voidaan siirtyä valmisteen yksittäisten lääkeaineiden (lamivudiinin ja raltegraviirin) käyttöön. DUTREBIS-valmisteen yksittäisten lääkeaineiden annostus on tarkistettava näiden lääkeaineiden valmisteyhteenvedoista (ks. kohta 4.4).
rifampisiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
trimetopriimi/sulfametoksatsoli/raltegraviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	DUTREBIS-valmisteen tai trimetopriimi- sulfametoksatsolin annostusta ei tarvitse muuttaa, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).
trimetopriimi/sulfametoksatsoli/lamivudiini	lamivudiinin AUC ↑ 40 % trimetopriimin farmakokinetiikka ↔ sulfametoksatsolin farmakokinetiikka ↔	DUTREBIS-valmisteen yhteiskäyttöä suurten trimetopriimi- sulfametoksatsoliannosten kanssa on vältettävä <i>Pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuumeen ja toksoplasmoosin hoidossa.

Lääkevalmisteet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Suositukset yhteiskäytöstä DUTREBIS-valmisteen kanssa
UNILÄÄKEET		
midatsolaami/altegraviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	midatsolaamin AUC ↓ 8 % midatsolaamin C _{max} ↑ 3 %	DUTREBIS-valmisteen tai midatsolaamin annostusta ei tarvitse muuttaa.
midatsolaami/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	Nämä tulokset osoittavat, että raltegraviiri ei ole CYP3A4:n induktori eikä estäjä, eikä sen siis odoteta vaikuttavan muiden lääkkeiden farmakokinetikkaan, jotka ovat CYP3A4:n substratteja.
METALLIKATIONEJA SISÄLTÄVÄT ANTASIDIT		
alumiinia ja magnesiumhydroksidia sisältävä antasidi / raltegraviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 49 % raltegraviirin C_{12h} ↓ 63 % raltegraviirin C_{max} ↓ 44 % <u>2 tuntia ennen raltegraviiriä</u> raltegraviirin AUC ↓ 51 % raltegraviirin C_{12h} ↓ 56 % raltegraviirin C_{max} ↓ 51 % <u>2 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 30 % raltegraviirin C_{12h} ↓ 57 % raltegraviirin C_{max} ↓ 24 % <u>6 tuntia ennen raltegraviiriä</u> raltegraviirin AUC ↓ 13 % raltegraviirin C_{12h} ↓ 50 % raltegraviirin C_{max} ↓ 10 % <u>6 tuntia raltegraviirin jälkeen</u> raltegraviirin AUC ↓ 11 % raltegraviirin C_{12h} ↓ 49 % raltegraviirin C_{max} ↓ 10 % (metallikationien kelaatio)	Alumiinia ja magnesiumia sisältävät antasidit pienentävät raltegraviirin pitoisuutta plasmassa. DUTREBIS-valmisteen ja alumiinia ja/tai magnesiumia sisältävien antasidien yhteiskäyttöä ei suositella.
alumiinia ja magnesiumhydroksidia sisältävä antasidi / lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
kalsiumkarbonaattia sisältävä antasidi / raltegraviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↓ 55 % raltegraviirin C_{12h} ↓ 32 % raltegraviirin C_{max} ↓ 52 % (metallikationien kelaatio)	DUTREBIS-annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet käyttöaiheen mukaan	Yhteisvaikutus (mekanismi, jos tunnettu)	Suositukset yhteiskäytöstä DUTREBIS-valmisteen kanssa
kalsiumkarbonaattia sisältävä antasidi / lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
H2-RESEPTORINSALPAAJAT JA PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT		
omepratsoli/raltegraviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 37 % raltegraviirin C _{12h} ↑ 24 % raltegraviirin C _{max} ↑ 51 % (liukoisuuden lisääntyminen)	DUTREBIS-annosta ei tarvitse muuttaa.
omepratsoli/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
famotidiini/raltegraviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	raltegraviirin AUC ↑ 44 % raltegraviirin C _{12h} ↑ 6 % raltegraviirin C _{max} ↑ 60 % (liukoisuuden lisääntyminen)	DUTREBIS-annosta ei tarvitse muuttaa.
famotidiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
etinyyliestradioli norelgestromiini/raltegraviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	etinyyliestradiolin AUC ↓ 2 % etinyyliestradiolin C _{max} ↑ 5 % norelgestromiinin AUC ↑ 14 % norelgestromiinin C _{max} ↑ 29 %	DUTREBIS-valmisteen tai hormonaalisten (estrogeeni- ja/tai progesteronipohjaisten) ehkäisyvalmisteiden annostusta ei tarvitse muuttaa.
etinyyliestradioli norelgestromiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	
OPIOIDIANALGEETIT		
metadoni/raltegraviiri (raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa)	metadonin AUC ↔ metadonin C _{max} ↔	DUTREBIS-valmisteen tai metadonin annosta ei tarvitse muuttaa.
metadoni/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

DUTREBIS-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Ei ole olemassa riittävästi tietoa raltegraviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Laajat tiedot lamivudiinia saaneista raskaana olevista naisista (yli 1000 raskaudesta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Raltegraviirilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta.

Jos samanaikaisesti hepatiittia sairastavat DUTREBIS-hoitoa saavat potilaat tulevat myöhemmin raskaaksi, hepatiitin uusiutumisen mahdollisuus on otettava huomioon DUTREBIS-hoitoa lopetettaessa.

Mitokondrioiden toimintahäiriö

Nukleosidi- ja nukleotidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. Mitokondrioiden toimintahäiriötä on raportoitu imeväisikäisillä lapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidirakenteisille käänteiskopioijaentsyymien estäjille ennen syntymää ja/tai syntymän jälkeen (ks. kohta 4.4).

Retroviruslääkkeiden raskaudenaikaisen käytön rekisteri

Raskauden aikana vahingossa DUTREBIS-valmisteella altistuneiden äitien ja lasten voimin seuraamista varten on perustettu retroviruslääkkeiden raskaudenaikaisen käytön rekisteri (*The Anti-retroviral Pregnancy Registry*). Lääkäreitä kehoitetaan ilmoittamaan potilaat tähän rekisteriin.

Harkittaessa retroviruslääkkeiden käyttöä raskaana olevien naisten HIV-infektion hoitoon ja samalla myös syntyvän lapsen HIV-tartuntariskin pienentämiseen on yleensä otettava huomioon sekä eläinkokeiden tulokset että raskaudenaikaisesta käytöstä saadut kliiniset kokemukset, kun arvioidaan hoidon turvallisuutta sikiölle.

Imetys

Imettämistä ei suositella DUTREBIS-hoidon aikana. Yleensä suositellaan, ettei HIV-infektion saaneiden äitien pitäisi imettää lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Suun kautta annettu lamivudiini erittyi rintamaitoon pitoisuuksina, jotka vastasivat seerumissa tavattavia pitoisuuksia.

Ei tiedetä, erittyykö raltegraviiri ihmisen rintamaitoon. Raltegraviiri erittyy kuitenkin imettävien rottien maitoon. Vaikuttavan aineen keskipitoisuus maidossa oli noin kolminkertainen rottaemojen plasmassa tavattuun pitoisuuteen verrattuna, kun emoille annettu annostus oli 600 mg/kg/vrk.

Hedelmällisyys

Käytettävissä ei ole tietoja DUTREBIS-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu uros- eikä naarasrotilla, kun raltegraviiriannostus oli enintään 600 mg/kg/vrk, jonka aikaansaama altistus oli kolminkertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositeltua hoitoannosta käytettäessä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Raltegraviiria sisältävien hoito-ohjelmien aikana joillakin potilailla on esiintynyt huimausta, joka voi vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

DUTREBIS-valmisteella ei ole tehty erityisiä kliinisiä potilastutkimuksia. DUTREBIS-valmisteen turvallisuusprofiili perustuu sen yksittäisten aineosien (lamivudiinin ja raltegraviirin) turvallisuustietoihin.

Lamivudiinihoidon aikana raportoidut yleisimmät haittavaikutukset ovat päänsärky, pahoinvointi, väsymys, nenäoireet, ripuli ja yskä. Yleisimmät raltegraviirihoitoon aikana raportoidut haittavaikutukset olivat päänsärky ja pahoinvointi.

Nukleosidianalogien käytön yhteydessä on raportoitu maitohappoasidoosia, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan ja joka on yleensä liittynyt vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan (ks. kohta 4.4).

Syöpäsairauksia raportoitiin aikaisemmin hoidetuilla ja hoitamattomilla potilailla, joille aloitettiin raltegraviirihoito yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Spesifiset syövät olivat tyypiltään ja yleisyydeltään vaikeaa immuunivajaausta sairastavassa väestössä odotettavissa olevia syöpäsairauksia.

Näissä tutkimuksissa syövän kehittymisen riski oli raltegraviiriryhmissä samanlainen kuin vertailuvalmisteita saaneissa ryhmissä.

Raltegraviirihoitoa saaneilla potilailla esiintyi kreatiinikinaasiarvon 2.–4. asteen muutoksia. Myopatiaa ja rhabdomyolyyysiä on raportoitu. DUTREBIS-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aikaisemmin ollut myopatia tai rhabdomyolyyysi tai joilla on altistavia tekijöitä, kuten muu lääkitys, joka on liitetty näihin tiloihin (ks. kohta 4.4).

Retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saaneilla HIV-potilailla on esiintynyt kehon rasvakudoksen uudelleenjakautumista (lipodystrofiaa), myös perifeerisen ja kasvojen ihonalaisen rasvan vähenemistä, vatsaontelon ja sisäelinten rasvan lisääntymistä, rintojen hypertrofiaa ja rasvan kerääntymistä niskaan (biisonikyhmy).

Retroviruslääkkeiden yhteiskäyttöön on liittynyt metabolisia häiriöitä, kuten hypertriglyseridemiaa, hyperkolesterolemiaa, insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa ja hyperlaktatemiaa (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on raportoitu, erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnustettuja riskitekijöitä, pitkälle edennyt HIV-tauti tai pitkään jatkunut retroviruslääkkeiden yhdistelmähoito. Tilan yleisyyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-potilailla retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon aloittaminen voi laukaista tulehdusreaktion oireettomia tai piileviä opportunistisia infektioita vastaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia) on myös raportoitu immunitietin uudelleenaktivoitumisen yhteydessä. Näiden tapahtumien raportointi-alkamisaika on kuitenkin vaihteleva, ja niitä voi ilmentua useiden kuukausien kuluttua hoidon alkamisesta (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu, kun lamivudiini ja/tai raltegraviiri on annettu HIV-taudin hoitoon (yksinään tai yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa).

Haittavaikutukset, joita on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja lääkkeen markkinoille tulon jälkeen, luetellaan alla elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Lamivudiini ja/tai raltegraviiri (yksinään tai yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa)*
Infektiot	melko harvinainen	sukuelinherpes, karvatupentulehdus, gastroenteriitti, yskänrokko, herpesvirusinfektio, vyöruusu, influenssa, imusolmukepaise, ontelosyylä, nasofaryngiitti, ylähengitysteiden infektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien lymfat ja polyyvit)	melko harvinainen	ihon papillooma
Veri- ja imukudos	melko harvinainen	raudanpuuteanemia, imusolmukekipu, imusolmukkeiden suurentuminen, neutropenia ja anemia (molemmat toisinaan vaikeita), trombositopenia
	hyvin harvinainen	puhdas punasoluaplasia
Immuunijärjestelmä	melko harvinainen	immuunireaktivaatio-oireyhtymä, lääkeyliherkkyys, yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	yleinen	heikentynyt ruokahalu

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Lamivudiini ja/tai raltegraviiri (yksinään tai yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa)*
	melko harvinainen	kuihtuminen, diabetes mellitus, dyslipidemia, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hyperlipidemia, hallitsematon ylensyöminen, lisääntynyt ruokahalu, runsas juominen, rasvakudoksen jakaantumishäiriö
Psykkiset häiriöt	yleinen	poikkeavat unet, unettomuus, painajaisunet, poikkeava käyttäytyminen, masennus
	melko harvinainen	psykkinen häiriö, itsemurhayritys, ahdistuneisuus, sekavuustila, masentunut mieliala, vakava masennus, katkonainen yöuni, mielialan muutos, paniikkikohtaus, unihäiriöt, itsemurha-ajatukset, itsemurhakäyttäytyminen (erityisesti potilailla, joille on aikaisemmin todettu psykkinen sairaus)
Hermosto	yleinen	heitehuimaus, päänsärky, psykomotorinen hyperaktiivisuus
	melko harvinainen	muistinmenetykset, rannekanavaoireyhtymä, kognitiivinen häiriö, tarkkaavaisuuden häiriö, asento- ja tasapainon häiriö, liikaa liikunta, heikentynyt tuntoaisti, horrostila, muiden heikkeneminen, migreeni, perifeerinen neuropatia, tuntohäiriöt, uneliaisuus, jännityspäänsärky, vapina, huonolaatuinen uni
Silmät	melko harvinainen	näön heikkeneminen
Kuulo ja tasapainoelin	yleinen	kiertohuimaus
	melko harvinainen	korvien soiminen
Sydän	melko harvinainen	sydämentykytys, sinusbradykardia, kammiolisälyönnit
Verisuonisto	melko harvinainen	kuumat aallot, hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yleinen	yskä, nenä tukkoisuus
	melko harvinainen	äänin häiriö, nenäverenvuoto
Ruoansulatus-elimet	yleinen	vatsan pingotus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu tai vatsan kouristukset
	melko harvinainen	gastriitti, vatsavaivat, ylävatsakipu, vatsan aritus, peräaukon ja peräsuolen vaivat, ummetus, suun kuivuminen, ylävatsavaivat, eroosiivinen duodeniitti, röyhtäily, ruokatorven refluksaus, ientulehdus, kielitulehdus, nielemiskipu, haimatulehdus, mahatauti pohjukaissuolihaava, peräsuolen verenvuoto
Maksa ja sappi	melko harvinainen	maksatulehdus, rasvamaksa, alkoholihepatiitti, maksan vajaatoiminta
Iho ja ihon alainen kudos	yleinen	ihottuma, hiustenlähtö
	melko harvinainen	akne, aknetyyppinen ihottuma, kuiva iho, punoitus, kasvojen kuihtuminen, runsas hikoilu, lipoatrofia, hankinnainen lipodystrofia, lipohypertrofia, yöhikoilu, prurigo, kutina, yleistynyt kutina, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, iholeesio, nokkosihottuma, kuivaihoisuus, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen lääkeainehottuma (DRESS)
	harvinainen	angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	yleinen	nivelsärky, lihasoireet
	melko harvinainen	niveltulehdus, selkikipu, kylkikipu, luu- ja lihaskipu, lihassärky, niskikipu, osteopenia, raajakipu, jännetulehdus, rhabdomyolyyysi

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Lamivudiini ja/tai raltegraviiri (yksinään tai yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa)*
Munuaiset ja virtsatiet	melko harvinainen	munuaisten vajaatoiminta, munuaistulehdus, munuaiskivet, yöllinen virtsaamistarve, munuaiskysta, heikentynyt munuaisten toiminta, tubulointerstitiaalinen nefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat	melko harvinainen	erektiohäiriö, gynekomastia, vaihdevuosisoireet
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen	voimattomuus, väsymys, yleinen huonovointisuus, kuume
	melko harvinainen	rintakehän vaivat, vilunväristykset, kasvojen turvotus, rasvakudoksen lisääntyminen, hermostuneisuuden tunne, leuanalainen kyhmy, perifeerinen edeema, kipu
Tutkimukset	yleinen	epätyypillisiä lymfosyyttejä, kohonneita maksaentsyymiarvoja (ASAT, ALAT), kohonneet veren triglyseridiarvot, kohonnut lipaasiarvo, kohonnut haimaperäisen amylaasin pitoisuus veressä
	melko harvinainen	absoluuttinen neutrofiilimäärä pienentynyt, alkalisen fosfataasin pitoisuus suurentunut, veren albumiinipitoisuus pienentynyt, veren amylaasiarvo kohonnut, veren bilirubiiniarvo kohonnut, veren kolesteroliarvo kohonnut, veren kreatiniiniarvo kohonnut, veren glukoosipitoisuus suurentunut, veren urea-yppiarvo kohonnut, kreatiinikinaasiarvo kohonnut, verengluukoosin paastoarvo kohonnut, glukoosia virtsassa, HDL-pitoisuus suurentunut, INR-arvo kohonnut, LDL-pitoisuus suurentunut, trombosyyttimäärä pienentynyt, punasoluja virtsassa, vyötärön ympärys suurentunut, painonnousu, valkosolun määrä pienentynyt
Vammat ja myrkytykset	melko harvinainen	tahaton yliannos
* Haittavaikutustiedot perustuvat DUTREBIS-valmisteen yksittäisistä lääkeaineista kerättyihin tietoihin.		

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Seuraaviin raportoituihin raltegraviirin kliinisiin haittavaikutuksiin sisältyi kuhunkin vähintään yksi vakava tapaus: sukuelinherpes, anemia, immuunireaktivaatio-oireyhtymä, masennus, psyykinen häiriö, itsemurhayritys, gastriitti, maksaulehdus, munuaisten vajaatoiminta, tahaton yliannos.

Aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla tehdyissä kliinisissä raltegraviiritutkimuksissa ihottuma (kausaliteetista riippumatta) oli yleisempää annettaessa raltegraviiria yhdessä darunaviirin kanssa kuin annettaessa raltegraviiria ilman darunaviiria tai darunaviiria ilman raltegraviiria. Ihottumaa, jonka tutkija arvioi lääkkeestä johtuvaksi, esiintyi samassa määrin kaikissa ryhmissä. Altistuksen mukaan korjattu ihottuman esiintyvyys (kaikki kausaliteetit) oli näissä ryhmissä 10,9, 4,2 ja 3,8 tapausta 100 potilasvuotta kohti ja lääkkeestä johtuneen ihottuman esiintyvyys 2,4, 1,1 ja 2,3 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Kliinisissä tutkimuksissa havaitut ihottumat olivat lieviä tai kohtalaisia eivätkä vaatineet hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on samanaikainen hepatiitti B ja/tai C -infektio

Vaiheen III raltegraviiritutkimuksiin sai ottaa mukaan aikaisemmin hoitoa saaneita potilaita (N = 114/699 eli 16 %; HBV = 6 %, HCV = 9 %, HBV+HCV = 1 %) ja aikaisemmin hoitamattomia potilaita (N = 34/563 eli 6 %, HBV = 4 %, HCV = 2 %, HBV+HCV = 0,2 %), joilla oli samanaikainen krooninen (mutta ei akuutti) aktiivinen hepatiitti B ja/tai C -virusinfektio, mikäli maksan toimintakokeiden lähtöarvot olivat alle viisinkertaiset normaaliarvojen ylärajaan verrattuina. Raltegraviirin yleinen turvallisuusprofiili oli samanlainen potilailla, joilla oli myös hepatiitti B- ja/tai C -virusinfektio, kuin potilailla, joilla ei ollut hepatiitti B- ja/tai C -virusinfektiota, vaikka poikkeavat ASAT- ja ALAT-arvot olivat molemmissa hoitoryhmissä hieman yleisempiä alaryhmässä, jossa potilailla oli samanaikainen hepatiitti B- ja/tai C -virusinfektio. Viikolla 96 aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla esiintyi vähintään 2. asteen muutoksia laboratorioarvoissa eli vaikeutumista lähtöarvoon verrattuna ASAT-arvoissa 29 prosentilla, ALAT-arvoissa 34 prosentilla ja kokonaisbilirubiiniarvoissa 13 prosentilla niistä raltegraviiria saaneista potilaista, joilla oli

samanaikainen hepatiitti-infektio. Muilla raltegraviiria saaneilla potilailla vastaavat luvut olivat 11 %, 10 % ja 9 %. Viikolla 240 aikaisemmin hoitamattomien potilaiden ryhmässä esiintyi vähintään 2. asteen poikkeavuuksia laboratorioarvoissa eli vaikeutumista lähtöarvoon verrattuna ASAT-arvoissa 22 prosentilla, ALAT-arvoissa 44 prosentilla ja kokonaisbilirubiiniarvoissa 17 prosentilla niistä raltegraviiria saaneista potilaista, joilla oli samanaikainen hepatiitti-infektio. Muilla raltegraviiria saaneilla potilailla vastaavat luvut olivat 13 %, 13 % ja 5 %.

Seuraavia haittavaikutuksia todettiin raltegraviirin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa: trombosytopenia, itsemurha-ajatukset, itsemurhakäyttäytyminen (erityisesti potilailla, joilla oli aikaisemmin todettu psyykkinen sairaus), maksan vajaatoiminta, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen lääkeaineihottuma (DRESS), rbdomyolyyysi.

Pediatriset potilaat

DUTREBIS-valmistetta ei pidä käyttää alle 6-vuotiaiden lasten eikä alle 30 kg painavien potilaiden hoidossa, koska tässä potilasryhmässä pitäisi käyttää painonmukaista annostusta (ks. kohta 5.2).

IMPAACT P1066 -tutkimuksessa 126:lle aikaisemmin retroviruslääkkeitä saaneelle HIV-1-infektoituneelle 2–18-vuotiaalle lapselle ja nuorelle annettiin raltegraviiria yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Näistä 126 potilaasta 96 sai suositeltua raltegraviiriannosta.

Viikolla 48 lääkityksestä johtuneiden haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste olivat näillä 96 lapsella ja nuorella verrattavissa aikuispotilailla todettuihin haittavaikutuksiin.

Yhdellä potilaalla todettiin lääkityksestä johtuneina kliinisinä haittavaikutuksina 3. asteen psykomotorista hyperaktiivisuutta, poikkeavaa käytöstä ja unettomuutta, ja yhdelle potilaalle ilmaantui lääkityksestä johtuva 2. asteen vakava allerginen ihottuma.

Yhdellä potilaalla todettiin lääkityksestä johtuneita laboratorioarvojen muutoksia, 4. asteen ASAT- ja 3. asteen ALAT-muutos, jotka luokiteltiin vakaviksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntäjän jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Lyhytaikaisissa eläimokeissa annetut erittäin suuret lamivudiiniannokset eivät aiheuttaneet sisäelimiin kohdistuvaa toksisuutta. Lyhytaikaisen suun kautta otetun yliannostuksen vaikutuksista ihmiseen on vain vähän tietoa. Kuolemantapauksia ei esiintynyt, ja potilaat toipuivat. Spesifisiä löydöksiä tai oireita ei ole havaittu tällaisen yliannostuksen jälkeen.

Yliannostustapauksissa on suositeltavaa käynnistää tavanomaiset tukitoimenpiteet, esim. poistaa imeytymätön aine ruoansulatuskanavasta, käynnistää kliininen valvonta (myös sydänsähkökäyrä otettava) ja aloittaa tarvittaessa tukihoido.

Koska lamivudiini poistuu dialyysissä, jatkuvaa hemodialyysiä voitaisiin käyttää yliannoksen hoidossa. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu.

Raltegraviirin yliannoksen hoidosta ei ole spesifistä tietoa.

On otettava huomioon, että raltegraviiri toimitetaan kliiniseen käyttöön kaliumsuolana. Ei tiedetä, missä määrin raltegraviiri voidaan poistaa dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR16

Vaikutusmekanismi

Lamivudiini on nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NRTI), joka tehoaa ihmisen immuunikatovirukseen (HIV) ja hepatiitti B -virukseen (HBV).

Raltegraviiri on HIV-integraasientsyymien estäjä, joka tehoaa ihmisen immuunikatovirukseen (HIV-1).

Virusten lisääntymistä estävä teho *in vitro*

In vitro -tiedot näyttäisivät viittaavan siihen, että lamivudiinia sisältävän retroviruslääkityksen jatkamisella M184V-mutaation kehittymisestä huolimatta voi olla edelleen antiretroviraalista vaikutusta (todennäköisesti virusten heikentyneen lisääntymiskyvyn vuoksi). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei ole varmistettu.

Raltegraviiri esti 31 ± 20 nM:n pitoisuuksina HIV-1-viruksen replikaation 99-prosenttisesti (IC_{95}) (verrattuna lääkitsemättömään viruksella infektioituun viljelmään) ihmisen T-lymfosyyttien viljelmissä, jotka oli infektioitu solulinjaan adaptoidulla HIV-1-viruksen HXBII-variantilla. Lisäksi raltegraviiri esti viruksen replikaation mitogeeneilla aktivoitujen ihmisen perifeerisen veren mononukleaaristen solujen viljelmissä, jotka oli infektioitu HIV-1:n erilaisilla primaarisilla kliinisillä isolaateilla, joihin kuului myös viiden muun alatyypin kuin B-alatyypin isolaatteja ja käänteiskopioijaentsyymien estäjille ja proteaasinestäjille resistenttejä isolaatteja. Yhden syklin infektiotutkimuksissa (*single-cycle infection assay*) raltegraviiri esti infektion 23 HIV-isolaatilla, jotka edustivat viittä muuta alatyyppiä kuin B-alatyyppiä ja viittä kiertävää rekombinantia muotoa, ja IC_{50} -arvot olivat 5–12 nM.

Resistenssi

HIV-1:n lamivudiiniresistenssissä kehittyvä M184V-aminohappomuutos lähellä viruksen käänteiskopioijaentsyymien aktiivista kohtaa. Tätä varianttia kehittyi sekä *in vitro* että HIV-1-infektioituneilla potilailla, jotka ovat saaneet lamivudiinia sisältävää antiretroviraalista hoitoa. M184V-mutanttien virusten herkkyys lamivudiinille on huomattavasti heikentynyt, ja niiden kyky replikoidua *in vitro* on alentunut. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että tsidovudiinille resistentit virusisolaatit voivat muuttua herkiksi tsidovudiinille samanaikaisesti, kun ne muuttuvat resistenteiksi lamivudiinille. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei ole kuitenkaan vielä määritelty.

Nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien kesken on vain rajoitetusti M184V-ristiresistenssiä. Tsidovudiini ja stavudiini säilyttävät antiretroviraalisen aktiivisuutensa lamivudiinille resistenttiä HIV-1:tä vastaan. Abakaviiri säilyttää antiretroviraalisen tehonsa niitä lamivudiinille resistenttejä HIV-1-viruksia vastaan, joissa on vain M184-mutaatio. M184 V-käänteiskopioijaentsyymimutanttien herkkyys didanosinille on alentunut alle 4-kertaisesti. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä. *In vitro* -herkkyysmäärittämisä ei ole standardoitu, ja tulokset voivat vaihdella käytettyjen menetelmien mukaan.

Lamivudiinin sytotoksisuus *in vitro* perifeerisen veren lymfosyyttejä, vakiintuneita lymfosyytti- ja monosyytti-makrofagisolulinjoja sekä monia eri luuytimen progenitorisoluja vastaan on alhainen.

Useimmat virukset, jotka eristettiin potilailta sen jälkeen kun raltegraviirihoito oli osoittautunut tehottomaksi, olivat huomattavan resistenttejä raltegraviirille, mikä johtui kahden tai useamman mutaation ilmaantumisesta. Useimmissa oli tunnusomainen mutaatio aminohapossa 155 (N155:n vaihtuminen H:ksi), aminohapossa 148 (Q148:n vaihtuminen H:ksi, K:ksi tai R:ksi) tai aminohapossa 143 (Y143:n vaihtuminen H:ksi, C:ksi tai R:ksi) sekä lisäksi yksi tai useampia integraasimutaatioita (esim. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Tunnusomaiset mutaatiot heikentävät viruksen herkkyyttä raltegraviirille, ja lisämutaatioiden

ilmaantuminen heikentää herkkyyttä raltegraviirille edelleen. Pieni virusmäärä lähtötilanteessa ja muiden vaikuttavien retroviruslääkkeiden käyttö pienensivät resistenssin kehittymisen todennäköisyyttä. Raltegraviiriresistenssiin liittyvät mutaatiot aiheuttavat yleensä resistenssiä myös integraasientsyymien estäjää elvitegraviiria vastaan. Mutaatiot aminohapossa 143 aiheuttavat voimakkaampaa resistenssiä raltegraviiria kuin elvitegraviiria vastaan, ja E92Q-mutaatioon liittyy voimakkaampi resistenssi elvitegraviiria kuin raltegraviiria vastaan. Virukset, joissa on mutaatio aminohapossa 148 ja lisäksi yksi tai useampia muita raltegraviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita, voivat olla kliinisesti merkittävässä määrin resistenttejä myös dolutegraviirille.

Lamivudiinin kliininen teho

Kliinisissä tutkimuksissa lamivudiinin yhdessä tsidovudiinin kanssa on osoitettu vähentävän HIV-1-virusten määrää ja lisäävän CD4-solujen määrää. Kliinisten tutkimusten tulokset osoittavat, että lamivudiini yhdessä tsidovudiinin kanssa alentaa merkittävästi taudin etenemisen riskiä ja kuolleisuutta.

Kliinisten tutkimusten tulokset osoittavat, että lamivudiinin ja tsidovudiinin yhdistelmähoito hidastaa tsidovudiinille resistenttien kantojen muodostumista potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet retroviruslääkkeitä.

Lamivudiinia on käytetty paljon osana retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa yhdessä muiden samaan retroviruslääkkeiden ryhmään kuuluvien lääkkeiden kanssa (nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät) tai muihin ryhmiin kuuluvien lääkkeiden kanssa (proteasiinestäjät, ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät, integraasiestäjät).

Lamivudiinia sisältävän useiden retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon on osoitettu tehoavan sekä potilaisiin, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet retroviruslääkkeitä, että potilaisiin, joiden viruksissa on todettu M184V-mutaatioita.

HIV:n lamivudiiniherkkyyden *in vitro* ja lamivudiinia sisältävän hoidon kliinisen vasteen välistä yhteyttä tutkitaan parhaillaan.

Lamivudiinia ei ole erityisesti tutkittu potilailla, joilla on sekä HIV-infektio että hepatiitti B -infektio.

Raltegraviirin kliininen teho

Näyttö raltegraviirin tehosta perustuu 96 viikon tuloksista tehtyihin analyyseihin kahdesta satunnaistetusta kaksoissokkoutetusta lumevertailututkimuksesta (BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2, tutkimukset 018 ja 019), joissa oli mukana aikaisemmin retroviruslääkkeitä saaneita HIV-1-infektoituneita aikuispotilaita, ja 240 viikon tulosten analyysiin vaikuttavalla vertailuaineella tehdystä satunnaistetusta kaksoissokkoutetutkimuksesta (STARTMRK, tutkimus 021), jossa oli mukana HIV-1-infektoituneita aikuispotilaita, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet retroviruslääkkeitä.

Aikaisemmin hoitettuja saaneet aikuiset potilaat

BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2 -tutkimuksissa (satunnaistettuja kaksoissokkoutettuja lumevertailu- ja monikeskustutkimuksia) arvioitiin optimoituun peruslääkehoidon (*optimized background therapy* (OBT)) yhdistetyn raltegraviirin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) turvallisuutta ja antiretroviraalista tehoa lumevalmisteeseen verrattuna, kun sitä annettiin vähintään 16-vuotiaille HIV-potilaille, joilla on todettu resistenssi vähintään yhdelle lääkkeelle kustakin kolmesta retroviruslääkkeiden ryhmästä (NRTI, NNRTI, PI). Tutkija valitsi optimoidun peruslääkehoidon ennen satunnaistamista potilaan aikaisemman hoitohistorian sekä lähtötilanteessa genotyyppi- ja fenotyyppimenetelmällä tehtyjen viruksen resistenssimääritysten perusteella.

Potilaiden demografiset (sukupuoli, ikä ja etninen tausta) ja muut ominaisuudet olivat vertailukelpoiset lähtötilanteessa raltegraviirihoitoa (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ja lumevalmistetta saaneissa ryhmissä. Potilaat olivat saaneet aikaisemmin keskimäärin 12 retroviruslääkettä (mediaani) keskimäärin 10 vuoden ajan (mediaani). Optimoidussa peruslääkehoidossa käytettiin keskimäärin (mediaani) neljää retroviruslääkettä.

Viikon 48 ja viikon 96 analyysien tulokset

Taulukossa 2 esitetään (viikon 48 ja viikon 96) yhdistetyt tulokset BENCHMRK 1 ja BENCHMRK 2 -tutkimuksista, joissa potilaille annettiin raltegraviiria suositeltuna annoksena 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

Taulukko 2
Tehoa kuvaavat tulokset viikoilla 48 ja 96

BENCHMRK 1 ja 2 yhdistettyinä	Viikko 48		Viikko 96	
	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa + OBT (N = 462)	Lume + OBT (N = 237)	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa + OBT (N = 462)	Lume + OBT (N = 237)
HIV-RNA-määrä				
< 400 kopiota/ml, % potilaista				
(95 %-n luottamusväli)				
Kaikki potilaat [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Lähtötilanne [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopiota/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopiota/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-solumäärä ≤ 50 solua/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 ja ≤ 200 solua/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 solua/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Herkkyysluku (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (7, 7)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 ja suurempi	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNA-määrä				
< 50 kopiota/ml, % potilaista				
(95 %-n luottamusväli)				
Kaikki potilaat [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Lähtötilanne [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopiota/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopiota/ml	75 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-solumäärä ≤ 50 solua/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 ja ≤ 200 solua/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 solua/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Herkkyysluku (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 suurempi	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
CD4-solumäärän nousu,				
keskiarvo (95 %-n luottamusväli), solua/mm³				
Kaikki potilaat [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Lähtötilanne [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopiota/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopiota/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-solumäärä ≤ 50 solua/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 ja ≤ 200 solua/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 solua/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)

BENCHMRK 1 ja 2 yhdistettyinä	Viikko 48		Viikko 96	
	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa + OBT (N = 462)	Lume + OBT (N = 237)	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa + OBT (N = 462)	Lume + OBT (N = 237)
Herkkyyysluku (GSS) §				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 ja suurempi	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Ennenaikaisesti keskeyttäneitä potilaita käsitellään keskeyttämisestä lähtien hoitotehon puuttumistapauksina ('failure').
Hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (%) ja siihen liittyvä 95 prosentin luottamusväli esitetään.

* Ennustetekijöiden mukaan tehdyssä analyysissä niiden tapausten tiedot, joissa hoito osoittautui virologisesti tehottomaksi, siirrettiin eteenpäin prosenttiosuuksiin < 400 ja 50 kopiota/ml. CD4-muutosten keskiarvon osalta käytettiin lähtöarvoa siirtoa eteenpäin, jos hoito osoittautui virologisesti tehottomaksi.

§ Genotyyppitykseen perustuva herkkyyysluku (Genotypic Sensitivity Score, GSS) määritettiin niiden oraalisten retroviruslääkkeiden kokonaismääräksi optimoidussa peruslääkehoidossa, joille potilaan virusisolaatti todettiin merkäksi genotyyppimenetelmällä tehdyssä resistenssimäärityksessä. Jos enfuvirtidia annettiin optimoidussa peruslääkehoidossa potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet enfuvirtidia, se laskettiin optimoidun peruslääkehoidon yhdeksi vaikuttavaksi lääkkeeksi. Vastaavasti, jos darunaviiria annettiin optimoidussa peruslääkehoidossa potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet darunaviiria, se laskettiin optimoidun peruslääkehoidon yhdeksi vaikuttavaksi lääkkeeksi.

Virologisen vasteen (HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml) saavuttaneiden osuus raltegraviiria saaneista potilaista (kun keskeyttämiset luokiteltiin hoitotehon puuttumisiksi) oli 61,7 % viikolla 16, 62,1 % viikolla 48 ja 57,0 % viikolla 96. Joidenkin potilaiden virusmäärä lisääntyi uudelleen (rebound-ilmiö) viikon 16 ja viikon 96 välillä. Hoitotehon puuttumiseen vaikuttaneita tekijöitä olivat suuri virusmäärä lähtötilanteessa ja optimoitu peruslääkehoito, johon ei sisältynyt edes yhtä tehokasta vaikuttavaa ainetta.

Siirtyminen raltegraviiriin

SWITCHMRK 1 & 2 -tutkimuksissa (tutkimukset 032 & 033) arvioitiin HIV-infektioituneita potilaita, jotka saivat estolääkityksenä (seulonassa HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml; vakaa hoito-ohjelma > 3 kuukautta) lopinaviiria 200 mg (+) ritonaviiria 50 mg 2 tablettia kahdesti vuorokaudessa ja vähintään kahta nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää. Potilaat jaettiin satunnaistetusti 1:1 kahteen ryhmään, joista toinen jatkoi lopinaviiria (+) ritonaviiria 2 tablettia kahdesti vuorokaudessa (n = 174 ja n = 178) ja toisessa lopinaviiri (+) ritonaviiri korvattiin raltegraviirilla 400 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 174 ja n = 176). Potilaita, joiden aikaisempi hoito oli todettu virologisesti tehottomaksi, ei suljettu pois tutkimuksesta eikä aikaisempien retroviruslääkkeiden lukumääräne asetettu rajoituksia.

Nämä tutkimukset lopetettiin viikolla 24 tehdyn primaarisen tehoa mittaavan analyysin jälkeen, koska ne eivät pystyneet osoittamaan raltegraviirin yhdenvertaisuutta (non-inferiority) lopinaviiriin (+) ritonaviiriin kanssa. Viikolla 24 HIV-RNA-määrä oli pysynyt tasolla < 50 kopiota/ml 84,4 prosentilla raltegraviiriin ja 84,4 prosentilla lopinaviiri (+) ritonaviiria saaneen ryhmän potilaista molemmissa tutkimuksissa (keskeyttämiset luokiteltiin hoitotehon puuttumisiksi). Tarpeesta antaa raltegraviiria yhdessä toisen vaikuttavan lääkkeen kanssa, katso kohta 4.4.

Aikaisemmin hoitamattomat aikuiset potilaat

STARTMRK-tutkimuksessa (vaikuttavalla vertailuaineella tehty satunnaistettu kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus) raltegraviiriin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) turvallisuutta ja antiretroviraalista tehoa verrattiin efavirentsiin (600 mg nukkumaan mennessä). Molempia lääkkeitä annettiin yhdessä emtrisitabiinin (+) tenofoviirin kanssa aikaisemmin hoitamattomille HIV-infektioituneille potilaille, joiden HIV-RNA-määrä oli > 5000 kopiota/ml. Satunnaistaminen ositettiin HIV-RNA-seulontatuloksen (≤ 50 000 kopiota/ml ja > 50 000 kopiota/ml) ja hepatiitti B tai C -statuksen (positiivinen tai negatiivinen) mukaan.

Potilaiden demografiset (sukupuoli, ikä ja etninen tausta) ja muut ominaisuudet lähtötilanteessa olivat vertailukelpoiset raltegraviiria (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ja efavirentsiä (600 mg nukkumaan mennessä) saaneissa ryhmissä.

Viikon 48 ja viikon 240 analyysien tulokset

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma, HIV-RNA-määrän < 50 kopiota/ml saavuttaneiden potilaiden osuus (%) viikolla 48, oli raltegraviiria saaneessa ryhmässä 241/280 (86,1 %) ja efavirentsiä saaneessa ryhmässä 230/281 (81,9 %). Hoitojen välinen ero (raltegraviiri – efavirentsi) oli 4,2 % ja siihen liittyvä 95 %:n luottamusväli (-1,9; 10,3), mikä osoittaa, että raltegraviiri on yhdenvertainen (non-inferior) efavirentsin kanssa (yhdenvertaisuuden p-arvo < 0,001). Viikolla 240 hoitojen välinen ero (raltegraviiri – efavirentsi) oli 9,5 % ja siihen liittyvä 95 %:n luottamusväli (1,7; 17,3).

Taulukossa 3 esitetään viikon 48 ja viikon 240 tulokset STARTMRK-tutkimuksesta, joissa raltegraviiria annettiin suositeltuina annoksina 400 mg kahdesti vuorokaudessa.

Taulukko 3
Tehoa kuvaavat tulokset viikoilla 48 ja 240

STARTMRK-tutkimus	Viikko 48		Viikko 240	
	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa (N = 281)	Efavirentsi 600 mg nukkumaan mennessä (N = 282)	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa (N = 281)	Efavirentsi 600 mg nukkumaan mennessä (N = 282)
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, % potilaista (95 %:n luottamusväli)				
Kaikki potilaat [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Lähtötilanne [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopiota/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopiota/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-solumäärä ≤ 50 solua/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 ja ≤ 200 solua/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 solua/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viruksen alatyyppejä B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
muu kuin B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
CD4-solumäärän muutos, keskiarvo (95 %:n luottamusväli), solua/mm³				
Kaikki potilaat [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Lähtötilanne [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopiota/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopiota/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-solumäärä ≤ 50 solua/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 ja ≤ 200 solua/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 solua/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)

STARTMRK-tutkimus	Viikko 48		Viikko 240	
	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa (N = 281)	Efavirentsi 600 mg nukkumaan mennessä (N = 282)	Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa (N = 281)	Efavirentsi 600 mg nukkumaan mennessä (N = 282)
Viruksen alatyypin B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
muu kuin B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Ennenaikaisesti keskeyttäneitä potilaita käsitellään keskeyttämisestä lähtien hoitotehon puuttumistapauksina ('failure').
Hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (%) ja siihen liittyvä 95 prosentin luottamusväli esitetään.

‡ Ennustetekijöiden mukaan tehdyssä analyysissä niiden tapausten tiedot, joissa hoito osoittautui virologisesti tehottomaksi, siirrettiin eteenpäin prosenttiosuuksiin < 50 ja 400 kopiota/ml. CD4-muutosten keskiarvon osalta käytettiin lähtöarvon sijaan eteenpäin, jos hoito osoittautui virologisesti tehottomaksi.

Huom: Analyysi perustuu kaikkiin käytettävissä oleviin tietoihin.
Raltegraviiri ja efavirentsi annettiin yhdessä emtritsitabiinin (+) tenofoviirin kanssa.

Pediatriset potilaat

DUTREBIS-valmistetta ei pidä käyttää alle 6-vuotiaiden lasten eikä alle 30 kg painavien potilaiden hoidossa, koska tässä potilasryhmässä pitäisi käyttää painonmukaista annostusta (ks. kohta 5.2).

IMPAACT P1066 on vaiheen I/II avoin monikeskustutkimus, jonka tarkoituksena oli arvioida raltegraviirin farmakokineettistä profiilia, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa lasten HIV-infektion hoidossa. Tutkimukseen otettiin mukaan 126 aikaisemmin hoitoa saanutta 2–18-vuotiaasta lasta ja nuorta. Potilaat ositettiin iän mukaan siten, että ensimmäisinä otettiin mukaan nuoret ja sen jälkeen lapset. Potilaat saivat joko 400 mg:n tabletteja (6–18-vuotiaat) tai purutabletteja (2-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin). Raltegraviiria annettiin yhdessä optimoidun perushoito-ohjelman kanssa.

Alussa oli annoksenmääritysvaihe, johon kuului telostettu farmakokineettinen arviointi. Annoksen valinta perustui saman raltegraviiripitoisuuden ja jäännöspitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuin aikuisilla sekä hyväksyttävään lyhytaikaiseen turvallisuuteen. Annoksen valitsemisen jälkeen otettiin mukaan lisää potilaita pitkäaikaisen turvallisuuden, siedettävyyden ja tehon arviointia varten. Tutkimukseen otetuista 126 potilaasta 96 sai suositeltua raltegraviiriannosta (ks. kohta 4.2).

Taulukko 4
Ominaisuudet lähtötilanteessa ja tehoa mittaavat tulokset viikoilla 24 ja 48 IMPAACT P1066 -tutkimuksessa (2–18-vuotiaat)

Parametri	Lopullista annosta saaneet potilaat	
	N = 96	
Demografiset tiedot		
Ikä (vuotta), mediaani [vaihteluväli]	13 [2–18]	
Mies- tai nainpuoli	49 %	
Etninen tausta		
Valkohoisia	34 %	
Mustaihaisia	59 %	
Lähtötilanne		
Plasman HIV-1-RNA-määrä (log ₁₀ kopiota/ml), keskiarvo [vaihteluväli]	4,3 [2,7–6]	
CD4-solumäärä (solua/mm ³), mediaani [vaihteluväli]	481 [0–2361]	
CD4-prosenttiosuus, mediaani [vaihteluväli]	23,3 % [0–44]	
HIV-1-RNA-määrä > 100 000 kopiota/ml	8 %	
CDC:n HIV-luokka B tai C	59 %	
Aikaisempi retroviruslääkkeiden käyttö lääkeryhmittäin		
NNRTI-valmisteet	78 %	
Proteaasinestäjät	83 %	
Hoitovaste	Viikolla 24	Viikolla 48
HIV-RNA-määrä laski ≥ 1 log ₁₀ lähtötasosta tai tasolle < 400 kopiota/ml	72 %	79 %

Parametri	Lopullista annosta saaneet potilaat	
	N = 96	
HIV-RNA-määrä laski tasolle < 50 kopiota/ml	54 %	57 %
CD4-solun määrän (%) suureneminen lähtöarvosta, keskiarvo	119 solua/mm ³ (3,8 %)	156 solua/mm ³ (4,6 %)

5.2 Farmakokinetiikka

Kiinteäannoksisen DUTREBIS-yhdistelmätabletin (150 mg lamivudiinia ja 300 mg raltegraviiria) suhteellista hyötyosuutta verrattiin samanaikaisesti annettujen yksittäisten lääkeaineiden (150 mg lamivudiinia ja 400 mg raltegraviiria) hyötyosuuteen 108 terveellä tutkittavalla. Kiinteäannoksisen yhdistelmätabletin sisältämä lamivudiini oli biologisesti samanarvoinen kuin yksittäisenä aineosana (ainoana lääkeaineena) annettu lamivudiini. Kiinteäannoksisen yhdistelmätabletin sisältämä raltegraviiri ei ollut biologisesti samanarvoinen C_{12h}-arvon suhteen, mutta farmakokineettisen ja farmakodynaamisen mallinnuksen perusteella kiinteäannoksisen yhdistelmätabletin aikaansaaman raltegraviirialtistuksen ei odoteta poikkeavan kliinisesti merkittävästi yksinään annettua raltegraviirin aikaansaamasta altistuksesta.

Imeytyminen

Kun DUTREBIS annetaan tyhjiin mahaan, raltegraviiri imeytyy nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden noin 1 tunnin kuluttua (t_{max}). Imeytyminen on hieman nopeampaa kuin käytettäessä raltegraviirin poloksameeriformulaatiota, jonka t_{max} on noin 3 tuntia. DUTREBIS-valmisteen raltegraviiriosan hyötyosuus tyhjiin mahaan annetun annoksen jälkeen on noin 60 %, mikä on suurempi kuin raltegraviirin hyötyosuus raltegraviirin poloksameeriformulaatiota käytettäessä, ja siksi raltegraviiriannos on erisuuruinen. Imeytymisen jälkeen lamivudiinin ja raltegraviirin jakautuminen, metabolia ja erittyminen ovat samanlaiset kuin erikseen annettujen lääkeaineiden vastaavat ominaisuudet, kuten seuraavissa kappaleissa kuvataan.

Lamivudiini imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta, ja suun kautta annetun lamivudiinin hyötyosuus aikuisilla on normaalisti 80–85 %. Oraalisen annon jälkeen keskimääräinen aika (t_{max}) maksimipitoisuuden saavuttamiseen seerumissa (C_{max}) on noin 1 tunti. Terveillä tutkittavilla tehdystä tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella hoitoannosta 150 mg kahdesti vuorokaudessa käytettäessä lamivudiinin keskimääräinen (variaatiokerroin, CV) vakaa tilan C_{max} plasmassa on 1,2 µg/ml (24 %) ja C_{min} 0,09 µg/ml (27 %). Keskimääräinen (CV) AUC 12 tunnin annosvälillä on 4,7 µg•h/ml (18 %). Hoitoannoksella 300 mg kerran vuorokaudessa keskimääräinen (CV) vakaa tilan C_{max} on 2,0 µg/ml (26 %), C_{min} on 0,04 µg/ml (34 %) ja 24 tunnin AUC 8,9 µg•h/ml (21 %).

Kun tsidovudiinia annetaan yhdessä lamivudiinin kanssa, tsidovudiinialtistus suurenee 13 % ja huippupitoisuudet plasmassa suurenevät 28 %. Tämän ei katsota vaikuttavan potilasturvallisuuteen, joten annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Kun raltegraviiria annettiin terveille tutkittaville kerta-annoksena tyhjiin mahaan, raltegraviirin AUC- ja C_{max}-arvot suurenevät suhteessa annokseen annosalueella 100–1600 mg. Raltegraviirin C_{12h}-arvo suurenee suhteessa annokseen annosalueella 100–800 mg ja hieman vähemmän kuin suhteessa annokseen annosalueella 100–1600 mg. Annosvastetta ei ole vahvistettu potilailla.

Farmakokineettinen vakaa tila saavutetaan nopeasti, noin kahden ensimmäisen vuorokauden kuluessa, kun raltegraviiri otetaan kahdesti vuorokaudessa. AUC- ja C_{max}-arvojen perusteella kumuloitumista tapahtuu hyvin vähän tai ei lainkaan, ja C_{12h}-arvo viittaa vähäiseen kumuloitumiseen.

Yleisesti raltegraviirin farmakokinetiikassa havaittiin huomattavaa vaihtelua. BENCHMRK 1 ja 2 -tutkimuksissa todettujen C_{12h}-arvojen variaatiokerroin (CV) yksilöiden välisille vaihteluille = 212 % ja yksilökohtaisille vaihteluille = 122 %. BENCHMRK-tutkimuksessa vaihteluun vaikuttavia tekijöitä voivat olla erot aterian yhteydessä tapahtuvassa annostelussa ja muut samanaikaiset lääkkeet. DUTREBIS-valmisteella tehtyjen kliinis-farmakologisten tutkimusten tulokset osoittavat, että lääkeainealtistukset ovat yleisesti samanlaiset kuin yksittäisten lääkeaineiden, lamivudiinin ja raltegraviirin, aikaansaamat altistukset, ja myös raltegraviirin C_{12h}- ja C_{max}-arvojen vaihtelut ovat

samanlaisia. Kummankin yksittäisen lääkeaineen (lamivudiinin ja raltegraviirin) farmakokineettiset ominaisuudet, käyttö erityisryhmien hoidossa ja yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa pätevät myös DUTREBIS-valmisteseen.

Kerta-annoksilla tehdyssä avoimessa, satunnaistetussa kahden jakson vaihtovuoroisessa tutkimuksessa arvioitiin rasvaisen aterian vaikutusta DUTREBIS-valmisteseen, jota annettiin 20 terveelle miehelle ja naiselle. DUTREBIS-valmisteen AUC-arvo oli samanlainen aterian yhteydessä ja tyhjiin mahaan annetun annoksen jälkeen ja C_{max} -arvot olivat jonkin verran pienemmät aterian jälkeen (raltegraviirin osalta 23 % ja lamivudiinin 21 %). Lisäksi C_{12h} -arvot olivat suuremmat (raltegraviirin osalta 20 % ja lamivudiinin 53 %). Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä, joten DUTREBIS voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Jakautuminen

Tutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin laskimoon, jakautumistilavuuden keskiarvo oli 1,3 l/kg. Eliminoitumisen puoliintumisaika on 5–7 tuntia. Lamivudiinin systeemisen puhdistuman keskiarvo on noin 0,32 l/h/kg, ja erittyminen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta (> 70 %) orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmän välityksellä.

Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisella annosalueella, ja se sitoutuu tärkeimpään plasman proteiiniin, albumiiniin, vain rajoitettusti (< 16–36 % seerumin albuminilla *in vitro* -tutkimuksissa).

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että lamivudiini pääsee keskushermostoon ja kulkeutuu aivo-selkäydinnesteeseen. Keskimääräinen aivo-selkäydinnesteen ja seerumin lamivudiinipitoisuuksien suhde 2–4 tuntia suun kautta annetun annoksen jälkeen oli noin 0,12. Keskushermostoon päässeeseen lamivudiinin tosiasiallinen määrä tai sen suhde kliiniseen vaikutukseen ei ole tiedossa.

Raltegraviiri sitoutuu noin 83-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin pitoisuusalueella 2–10 µM. Raltegraviiri läpäisi helposti rotan istukan, mutta ei kulkeutunut merkittävässä määrin aivoihin.

Kahdessa tutkimuksessa, joissa HIV-1-infektioineet potilaat saivat raltegraviiria 400 mg kahdesti vuorokaudessa, raltegraviiri oli helposti havaittavissa aivo-selkäydinnesteessä. Ensimmäisessä tutkimuksessa (n = 18) aivo-selkäydinnesteestä mitattujen pitoisuuksien mediaani oli 5,8 % (vaihteluväli 1–53,5 %) vastaavasta pitoisuudesta plasmassa. Toisessa tutkimuksessa (n = 16) aivo-selkäydinnesteestä mitattujen pitoisuuksien mediaani oli 3 % (vaihteluväli 1–61 %) vastaavasta pitoisuudesta plasmassa. Nämä suhteelliset osuudet ovat noin 3–6 kertaa pienempiä kuin raltegraviirin vapaa fraktio plasmassa.

Biotransformaatio ja erittyminen

Aktiivisen muodon, solunsisäisen lamivudiinitrifosfaatin, terminaalinen puoliintumisaika solussa on pitempi (16–19 tuntia) kuin lamivudiinin puoliintumisaika plasmassa (5–7 tuntia).

Lamivudiini puhdistuu pääosin muuttumattomana munuaisten kautta. Lamivudiinin ja muiden lääkevalmisteiden metabolisten yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni, mikä johtuu maksassa tapahtuvan metabolian pienestä osuudesta (5–10 %) ja vähäisestä sitoutumisesta proteiiniin.

Tutkimukset potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, osoittavat, että munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa lamivudiinin eliminaatioon. DUTREBIS-hoitoa ei pidä antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutus trimetopriimi-sulfametoksatsolin trimetopriimiosan kanssa suurentaa lamivudiinialtistusta 40 % hoitoannoksia käytettäessä. Tämä ei vaadi annoksen muuttamista, ellei potilaalla ole samanaikaisesti munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.2). Trimetopriimi-sulfametoksatsolin käyttöä yhdessä lamivudiinin kanssa on harkittava tarkoin, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt.

Raltegraviirin laskettu terminaalinen puoliintumisaika on noin 9 tuntia lyhyemmän alfa-vaiheen puoliintumisaajan (~1 tunti) selittäessä suureksi osaksi AUC-arvon. Suun kautta annetusta radioaktiivisesti merkitystä raltegraviiriannoksesta noin 51 % erittyi ulosteeseen ja 32 % virtsaan. Ulosteeissa oli vain raltegraviiria, josta suurin osa on prekliinisillä lajeilla tehtyjen havaintojen perusteella todennäköisesti peräisin sappeen erittyneen raltegraviiriglukuronidin hydrolyysistä. Virtsasta eristettiin kaksi aineosaa, raltegraviiri ja raltegraviiriglukuronidi. Raltegraviirin osuus oli noin 9 % ja raltegraviiriglukuronidin noin 23 % annoksesta. Tärkein verenkierrossa tavattu aine oli raltegraviiri, jonka osuus oli noin 70 % radioaktiivisesta kokonaisannoksesta. Loppuosaa plasmassa tavatusta radioaktiivisuudesta johtui raltegraviiriglukuronidista. Tutkimukset, joissa käytetään isoentsyymiselektiivisiä kemiallisia estäjiä ja cDNA:ta ilmentäviä UDP-glukuronosyylitransferaaseja (UGT), osoittavat, että UGT1A1 on tärkein raltegraviiriglukuronidin muodostumisesta vastaava entsyymi. Tiedot osoittavat, että UGT1A1-välitteinen glukuronidaatio on raltegraviirin tärkein poistumistie ihmiselimestössä.

UGT1A1-polymorfismi

Verrattaessa raltegraviiria saaneita 30 tutkimushenkilöä, joilla oli *28/*28-genotyyppi, 27 tutkimushenkilöön, joilla oli villin tyypin genotyyppi, AUC-arvojen välisen suhteen geometrinen keskiarvo (90 % CI) oli 1,41 (0,96, 2,09) ja C_{12h}-arvojen välisen suhteen geometrinen keskiarvo oli 1,91 (1,43, 2,55). Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisenä hoidettaessa potilaita, joilla UGT1A1-entsyymin toiminta on heikentynyt geneettisen polymorfismin vuoksi.

Eritisyryhmät

Pediatriset potilaat

DUTREBIS-valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsipotilailla kliinisissä tutkimuksissa. DUTREBIS-valmistetta ei pidä käyttää alle 6-vuotiaiden lasten eikä alle 30 kg painavien potilaiden hoidossa, koska tässä potilasryhmässä pitäisi käyttää painonmukaista annostusta.

DUTREBIS-valmisteen lamivudiiniosan annostusohjelma lapsipotilailla on sama kuin yksittäisen lääkeaineen (EPIVIR) annostusohjelma.

Kiinteäannoksisen DUTREBIS-yhdistelmätabletin raltegraviiriosaa (300 mg raltegraviiria) ei ollut biologisesti samanarvoinen C12-arvon suhteen, mutta farmakokineettisen ja farmakodynaamisen mallinnuksen perusteella raltegraviiriannostuksessa ei ole odotettavissa kliinisesti merkittäviä eroja. Aikuisilta saaduista raltegraviirin farmakokineettisistä tiedoista tehdyn mallinnuksen ja simulaation perusteella DUTREBIS-valmisteen raltegraviiriosan farmakokinetiikan ennustettiin johtavan lapsilla altistuksiin, jotka on aikaisemmin todettu turvallisiksi ja tehokkaiksi aikuisilla.

DUTREBIS-valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu alle 6-vuotiailla lapsilla.

Iäkkäät potilaat

DUTREBIS-annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Lamivudiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Ikä ei kuitenkaan vaikuttanut kliinisesti merkittävässä määrin raltegraviirin farmakokinetiikkaan tutkitussa ikäryhmässä (ikäjakauma 19–71 vuotta, hyvin vähän (8) yli 65-vuotiaita).

Sukupuoli, etninen tausta ja painoindeksi

DUTREBIS-annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen, etnisen taustan eikä painoindeksin perusteella. Raltegraviirin osalta ei havaittu sukupuoleen, etniseen taustaan tai painoindeksiin liittyviä kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja aikuisilla.

Munuaisten vajaatoiminta

DUTREBIS-valmisteesta ei ole tehty tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Suositukset perustuvat käytettävissä oleviin tietoihin valmisteen yksittäisistä lääkeaineista. DUTREBIS-valmistetta ei pidä antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min. Munuaisten toimintaa on seurattava niissä potilasryhmissä, joissa munuaisten toiminnan heikkeneminen on todennäköisempää. Jos kreatiniinipuhdistuma laskee tasolle < 50 ml/min,

DUTREBIS-hoidosta on siirryttävä valmisteeseen sisältämien yksittäisten lääkeaineiden (lamivudiinin ja raltegraviirin) käyttöön. DUTREBIS-valmisteeseen yksittäisten lääkeaineiden annostus on tarkistettava näiden lääkeaineiden valmisteyhteenvetoista. Ei tiedetä, missä määrin DUTREBIS poistuu dialyysissä, joten sitä ei pidä antaa ennen dialyysiä (ks. kohta 4.2).

Lamivudiinin farmakokinetiikkaa on selvitetty pienessä potilasryhmässä HIV-1-infektoituneilla aikuispotilailla, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt.

Lääkeainealtistus (AUC_{∞}), $C_{\max}$ ja puoliintumisaika suurenivat munuaistoiminnan heikkenemisen myötä (määritetty kreatiniinipuhdistuman perusteella). Suun kautta annetun lamivudiinin laskettu kokonaispuhdistuma (Cl/F) pieneni kreatiniinipuhdistuman pienentyessä. Munuaisten toiminta ei vaikuttanut merkittävästi $T_{\max}$ -arvoon.

Raltegraviirin osalta muuttumattoman lääkeaineen poistuminen munuaisten kautta on vähäistä. Raltegraviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla. Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta arvioitiin myös yhdistetyssä farmakokineettisessä analyysissä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuisten potilaiden ja terveiden tutkittavien välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja.

Maksan vajaatoiminta

DUTREBIS-valmisteesta ei ole tehty tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Suositukset perustuvat käytettävissä oleviin tietoihin valmisteeseen yksittäisistä lääkeaineista. Lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ei vaadi DUTREBIS-annostuksen muuttamista.

Lamivudiinin farmakokinetiikkaa on selvitetty aikuispotilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Maksan toiminnan heikkeneminen ei vaikuttanut farmakokineettisiin parametreihin, joten heikentynyt maksan toiminta ei vaadi lamivudiiniannoksen muuttamista. Lamivudiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on kompensoitumaton maksasairaus.

Raltegraviiri eliminoituu pääasiassa maksassa tapahtuvan glukuronidaation välityksellä. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuisten potilaiden ja terveiden tutkittavien välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta raltegraviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Farmakokinetiikka raskauden aikana

Loppuraskauden aikana suun kautta annetun lamivudiinin farmakokinetiikka oli samanlaista kuin naisilla, jotka eivät olleet raskaana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

DUTREBIS-valmistetta ei ole tutkittu eläinkokeissa. Seuraavat tiedot perustuvat löydöksiin, jotka on saatu DUTREBIS-valmisteeseen yksittäisillä lääkeaineilla (lamivudiinilla ja raltegraviirilla) tehdyissä erillisissä tutkimuksissa.

Suuret lamivudiiniannokset eivät aiheuttaneet merkittävää sisäelintoksisuutta eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa. Suurimmilla annostasoilla havaittiin vähäisiä vaikutuksia maksan ja munuaisten toimintakokeissa ja joissakin tapauksissa maksan painon alenemista. Havaittuja kliinisesti merkittäviä vaikutuksia olivat veren punasolumäärän pieneneminen ja neutropenia.

Raltegraviirin prekliiniset toksisuustutkimukset, joihin kuuluu farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, kehitystoksisuutta ja nuoriin eläimiin kohdistuvaa toksisuutta koskevia konventionaalisia tutkimuksia, on tehty hiirillä, rotilla, koirilla ja kaniineilla. Tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, kun on käytetty altistuksia, jotka ylittävät riittävästi kliiniset altistustasot.

Mutageenisuus

Lamivudiini ei ollut mutageeninen bakteeritesteissä, mutta kuten monet nukleosidianalogit, se oli aktiivinen *in vitro* sytogeneettisessä testissä ja hiiren lymfoomatestissä. Lamivudiini ei ollut genotoksinen *in vivo* annoksina, joiden aikaansaamat pitoisuudet plasmassa olivat 40–50 kertaa suuremmat kuin ennakoitujen kliinisten pitoisuuksien plasmassa. Koska lamivudiinin mutageenista vaikutusta *in vitro* ei voitu vahvistaa *in vivo* -testeissä, on päätelty, että lamivudiiniin ei pitäisi liittyä genotoksisuuden vaaraa hoitoa saavilla potilailla.

Apinoilla tehdyssä transplantaalisessa genotoksisuustutkimuksessa yksinään annettua tsidovudiinia verrattiin tsidovudiinin ja lamivudiinin yhdistelmään ihmisen altistusta vastaavilla altistustasoilla. Tutkimus osoitti, että sikiöillä, jotka altistuivat yhdistelmähoidolle *in utero*, nukleosidianalogi-DNA:n kiinnittyminen useisiin sikiön elimiin pitkittyi. Myös telomeerin lyhenemistä esiintyi enemmän kuin pelkälle tsidovudiinille altistuneilla sikiöillä. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Raltegraviirin mutageenisuuteen tai genotoksisuuteen viittaavia merkkejä ei havaittu mikrobeilla tehdyissä mutageenisuustutkimuksissa (Ames) *in vitro*, DNA-vaurioiden osoittamiseen tarkoitetuissa alkalisissa eluotiotutkimuksissa *in vitro* eikä kromosomipoikkeavuustutkimuksissa *in vitro* ja *in vivo*.

Karsinogeenisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lamivudiinin pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu karsinogeenisuutta, jolla olisi merkitystä ihmiselle.

Hiirillä tehdyssä raltegraviirin karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu viitteitä karsinogeenisuudesta. Suurimmilla annostasoilla, naarailla 400 mg/kg/vrk ja uroksilla 250 mg/kg/vrk, systeeminen altistus vastasi kliinisen annostuksen (400 mg kahdesti vuorokaudessa) aikaansaamaa altistusta. Nenän/nenänielun kasvaimia (levyepiteelikarsinoomia) todettiin naarasrotilla annostasoilla 300 ja 600 mg/kg/vrk ja urosrotilla annostasolla 300 mg/kg/vrk. Nämä kasvaimet saattavat johtua lääkkeen paikallisesta kertymisestä ja/tai aspiraatiosta nenän/nenänielun limakalvoon letkuruokintana suun kautta annetun annostelun aikana ja sitä seuraavasta kroonisesta ärsytyksestä ja tulehduksesta. Kliinisen käyttötarkoituksen kannalta niiden merkitys on todennäköisesti vähäinen. Annostasolla, joka ei aiheuttanut eläimissä haitallisia vaikutuksia (NOAEL), systeeminen altistus vastasi kliinisen annostuksen (400 mg kahdesti vuorokaudessa) aikaansaamaa altistusta. Mutageenisuutta ja klastogeenisuutta arvioivien tavanomaisesti genotoksisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

Kehitystoksisuus

Raltegraviiri ei aiheuttanut epäsuodostumia, kun yksilönkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta tutkittiin rotilla ja kaniineilla. Ylimääräisten kylkiluiden vähäistä lisääntymistä havaittiin niiden rottaemojen poikasilla, jotka saivat raltegraviiria annoksina, joiden aiheuttama altistus oli AUC_{0-24 h}-arvon perusteella noin 4,4-kertainen ihmisille suositellun annostuksen (400 mg kahdesti vuorokaudessa) aikaansaamaan altistukseen verrattuna. Yksilönkehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu, kun altistus oli AUC_{0-24 h}-arvon perusteella 3,4-kertainen ihmisille suositellun annostuksen (400 mg kahdesti vuorokaudessa) aikaansaamaan altistukseen verrattuna (ks. kohta 4.6). Vastaavia muutoksia ei havaittu kaniineilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Hypromelloosi 2910

Kroskarmelloosinatrium

Laktoosimonohydraatti

Kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Kalvopäällyste
Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Triasetiini
Keltainen rautaoksidi
Indigokarmiini (E132) alumiinilakka
Titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Avatun lääkevalmisteen käytönaikainen kesto aika on 30 vuorokautta alle 30 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Polyetyleenipurkki (HDPE), jossa on turvakorkki (HDPE) ja induktiokuumennuksella saumattu foliokansi.
Pakkauskoko: 1 purkki, joka sisältää 60 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddeston
Hertfordshire EN11 9RU
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/595/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hoidon riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

DUTREBIS 150 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
lamivudiini/raltegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg lamivudiinia ja 300 mg raltegraviiria (kaliumina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTORIITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/995/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

DUTREBIS

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Purkin etiketti****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

DUTREBIS 150 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
lamivudiini/raltegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg lamivudiinia ja 300 mg raltegraviiria (kalvumina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

MSD + logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/995/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

DUTREBIS 150 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit lamivudiini/raltegraviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Jos olet DUTREBIS-hoitoa saavan lapsen vanhempi, lue tämä pakkausseloste huolellisesti yhdessä lapsesi kanssa.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä DUTREBIS on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat DUTREBIS-tabletteja
3. Miten DUTREBIS-tabletit otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. DUTREBIS-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä DUTREBIS on ja mihin sitä käytetään

Mitä DUTREBIS on

DUTREBIS on retroviruslääke, joka on tarkoitettu HI-viruksen (immuunikatoviruksen) aiheuttaman infektion hoitoon. Sen vaikuttavat aineet ovat lamivudiini ja raltegraviiri.

- Lamivudiini kuuluu NRTI-lääkkeiden eli nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien ryhmään.
- Raltegraviiri kuuluu HIV-integraasientsyymien estäjien (integraasinestäjien) ryhmään.

Mihin DUTREBIS-tabletteja käytetään

DUTREBIS-tabletit on tarkoitettu HI-viruksen (ihmisen immuunikatoviruksen) aiheuttaman infektion hoitoon. HI-virus (HIV) on AIDSin aiheuttaja.

DUTREBIS on tarkoitettu yhdessä muiden lääkkeiden kanssa HIV-infektion hoitoon aikuisille, nuorille ja yli 6-vuotiaille ja vähintään 30 kg painaville lapsille. Lääkäri on määrännyt sinulle DUTREBIS-tabletteja pitämään HIV-infektiosi hallinnassa.

Miten DUTREBIS vaikuttaa

Yhdessä muiden lääkkeiden kanssa käytettynä DUTREBIS voi:

- vähentää HI-virusten määrää (tätä kutsutaan viruskuormaksi) veressäsi
- lisätä CD4-solujen määrää (nämä ovat veren valkosoluja, jotka ylläpitävät immuunijärjestelmän normaalia toimintaa ja auttavat taistelussa infektioita vastaan).

HI-virusten määrän väheneminen veressä voi parantaa immuunijärjestelmän toimintaa. Tämä tarkoittaa, että elimistösi pystyy paremmin taistelemaan infektiota vastaan.

DUTREBIS auttaa myös pysäyttämään HIV-integraasiksi kutsutun entsyymien tuotannon. HI-virus tarvitsee tätä entsyymiä voidakseen lisääntyä elimistön soluissa.

DUTREBIS ei paranna HIV-infektiota.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat DUTREBIS-tabletteja

Älä ota DUTREBIS-tabletteja:

- jos olet allerginen lamivudiinille, raltegraviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat DUTREBIS-tabletteja.

Varoitukset ja varotoimet

Muista, että DUTREBIS ei paranna HIV-infektiota. Tämä tarkoittaa sitä, että voit edelleen saada infektioita tai muita sairauksia, jotka liittyvät HIV-infektioon, ellet käytä DUTREBIS-tabletteja niin kuin lääkäri on määrännyt.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat DUTREBIS-tabletteja, jos:

- sinulla on aikaisemmin ollut masennusta tai psyykkinen sairaus. Masennusta, myös itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä, on esiintynyt joillakin raltegraviiria (DUTREBIS-valmisteen toista vaikuttavaa ainetta) käyttävillä potilailla, erityisesti niillä, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai psyykkinen sairaus.
- sinulla on munuaisongelmia. Lääkäri saattaa muuttaa annostustasi määräämällä DUTREBIS-tablettien sisältämiä lääkkeitä erikseen.
- sinulla on aikaisemmin ollut maksaongelmia, myös B- tai C-hepatitit. Lääkäri haluaa ehkä tutkia ensin, kuinka vaikea maksasairautesi on, ennen kuin hän päättää, voitko käyttää tätä lääkettä. Älä lopeta DUTREBIS-tablettien käyttöä neuvottelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta ennen kuin otat DUTREBIS-tabletteja.

HIV:n tarttuminen muihin ihmisiin

HIV-infektio tarttuu veren välityksellä tai seksuaalisesta kontaktista HIV-infektiota sairastavan henkilön kanssa. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas lääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa varotoimenpiteistä tartuttamisen ehkäisemiseksi.

Tarkkaile mahdollisia haittavaikutuksia

DUTREBIS voi aiheuttaa haittavaikutuksia, joista sinun on keskusteltava lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa. Katso lisätietoja haittavaikutuksista kohdasta 4.

Iho-oireet

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu ihottumaa. Vaikeita ja hengenvaarallisia ihoreaktioita sekä yliherkkyysoireita on esiintynyt joillakin raltegraviiria (DUTREBIS-valmisteen toista vaikuttavaa ainetta) käyttävillä potilailla.

Lihasoireet

Ota heti yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan, jos sinulla esiintyy selittämätöntä lihaskipua, lihasten aristusta tai lihasheikkoutta tämän lääkkeen käytön aikana.

Infektiot

Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat mitä tahansa infektion oireita, kuten:

- kuumetta ja/tai sairauden tunnetta.

Joillakin potilailla, joiden HIV-infektio on edennyt ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistisia infektioita, voi esiintyä aikaisempaan infektiin liittyviä tulehduksen merkkejä tai oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta. Tällöin elimistö voi taistella infektioita vastaan, jotka ovat voineet olla oireettomina elimistössä.

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen.

Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita, kuten:

- lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta.

Maitohappoasidoosi

Joillekin DUTREBIS-valmistetta tai muita samankaltaisia lääkkeitä käyttäville potilaille voi kehittyä haittavaikutus, josta käytetään nimeä maitohappoasidoosi, ja maksa saattaa suurentua. Maitohappoasidoosin aiheuttaa maitohapon kertyminen elimistöön. Tämä on harvinainen haittavaikutus (jota voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta), ja se ilmaantuu yleensä muutamia kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen. Se voi olla hengenvaarallinen, sillä se voi johtaa sisäelinten toiminnan pettämiseen.

- Maitohappoasidoosi kehittyy todennäköisemmin potilaille, joilla on maksasairaus tai jotka ovat hyvin ylipainoisia, erityisesti naisille.

Lääkäri seuraa mahdollisia maitohappoasidoosin viittaavia oireita hoidon aikana.

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa seuraavista maitohappoasidoosin oireista tai muita sinua huolestuttavia oireita:

- syvä tai nopea hengitys tai hengitysvaikeudet, uneliaisuus, kärsien tai jalkojen tunnottomuus tai heikkous, pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu.

Luusto-oireet

Joillekin HIV-lääkkeiden yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä luusairaus, josta käytetään nimeä osteonekroosi (luukudoksen kuoleminen, joka johtuu luun heikentyneestä verenkierrosta). Riskiä voivat lisätä pitkään jatkunut HIV-lääkitys, vaikea immuunijärjestelmän vaurio, ylipaino, alkoholinkäyttö ja kortikosteroidilääkkeiden käyttö.

Kerro lääkärille, jos havaitset mitä tahansa seuraavista osteonekroosin oireista:

- niveltä jäykkyys, särky ja kipu (erityisesti lonkissa, polvilla ja olkapäissä) ja liikkumisvaikeudet.

Vartalon muutokset

Kerro lääkärille, jos havaitset muutoksia vartalosi muodossa. Retroviruslääkkeitä käyttävät potilaat saattavat havaita muutoksia vartalossaan. Tämä johtuu rasvakudoksen erilaisesta jakautumisesta elimistössä:

- rasvakudos saattaa vähentyä jaloista, käsivarsista tai kasvoista, ylimääräistä rasvaa saattaa kertyä vatsaan, rintoihin tai sisäelimiin ja niskaan voi muodostua rasvakyyhmyjä (joista toisinaan käytetään nimitystä biisonikyyhmy). Toistaiseksi ei tiedetä, mikä nämä muutokset aiheuttaa ja onko niillä pitkäaikaisia vaikutuksia.

DUTREBIS-tabletteja tai muita retroviruslääkkeitä käyttäville potilaille voi ilmaantua myös muut vaikutuksia, jotka näkyvät verikokeissa:

- veren maitohappoarvon kohoaminen, joka voi harvoin johtaa maitohappoasidoosin kehittymiseen, verensokerin ja veren rasva-arvojen (triglyseridi- ja kolesteroliarvojen) kohoaminen, insuliiniresistenssi (jos sairastat diabetesta, voit joutua muuttamaan insuliiniannostasi, jotta verensokeriarvosi pysyvät tasapainossa).

Lapset ja nuoret

DUTREBIS-tabletteja ei ole tarkoitettu alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja DUTREBIS

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että DUTREBIS-tableteilla saattaa olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

DUTREBIS-tabletteja ei saa käyttää yhtäaikaa seuraavien lääkkeiden kanssa. Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää:

- lääkkeitä, jotka sisältävät lamivudiinia – käytetään HIV-infektion tai B-hepatiitin hoitoon
- lääkkeitä, jotka sisältävät raltegraviiria tai emtrisitabiinia – käytetään HIV-infektion hoitoon
- sulfametoksatsolin ja trimetopriimin yhdistelmää suurina annoksina – käytetään infektioiden hoitoon
- trimetopriimi – käytetään infektioiden hoitoon
- interferoneja joko yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksinään – käytetään hepatiitin hoitoon
- kladribiinia – käytetään karvasoluleukemian hoitoon
- alumiinia ja/tai magnesiumia sisältäviä antasideja – käytetään närästyksen hoitoon. Keskustele lääkärin kanssa antasideista, joita voit käyttää.
- rifampisiini – käytetään joidenkin infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon. Rifampisiini voi pienentää raltegraviirin (DUTREBIS-tablettien toisen vaikuttavan aineen) pitoisuuksia. Lääkäri saattaa muuttaa annostustasi määräämällä DUTREBIS-tablettien sisältämiä lääkkeitä erikseen, jos käytät rifampisiinia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- DUTREBIS-tablettien käyttöä ei suositella raskauden aikana.
- HIV-infektiota sairastavien naisten ei tulisi imettää, koska vauvat voivat saada HIV-infektion rintamaidon välityksellä. Keskustele lääkärin kanssa siitä, mikä on paras tapa ruokkia vauvasi.

Kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen mitään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä käytä koneita äläkä aja autoa tai pyöräile, jos tunnet huimausta otettuasi tätä lääkettä.

DUTREBIS kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten DUTREBIS-tabletit otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma. DUTREBIS-tabletteja on käytettävä yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Aikuiset, lapset ja nuoret

Suosittu annos on 1 tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa.

Lääkkeen ottaminen

- Niele tabletti kokonaisena (älä murskaa äläkä pureskele sitä).
- Tämä lääke voidaan ottaa ruuan tai juoman kanssa tai tyhjään mahaan.

Jos otat enemmän DUTREBIS-tabletteja kuin sinun pitäisi

Älä ota useampia tabletteja kuin lääkäri on suositellut. Jos olet ottanut liian monta tablettia, ota yhteys lääkäriin.

Jos unohdat ottaa DUTREBIS-annoksen

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat sen. Jos huomaat unohduksen 6 tunnin kuluessa, ota tabletti heti. Jos huomaa unohduksen yli 6 tunnin kuluttua, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos lopetat DUTREBIS-tablettien ottamisen

On tärkeää, että otat DUTREBIS-tabletteja juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Älä lopeta niiden ottamista, koska:

- On hyvin tärkeää ottaa kaikki HIV-lääkkeet ohjeiden mukaan ja oikeaan aikaan päivästä, koska lääke tehoaa tällöin paremmin. Tämä vähentää myös sitä mahdollisuutta, että HI-virus tulisi vastustuskykyiseksi lääkkeillesi (ns. lääkeresistenssi).
- Kun DUTREBIS-tablettisi ovat loppumassa, hanki hyvissä ajoin lääkäriltä uusi resepti tai hae apteekista lisää lääkettä. On erittäin tärkeää, ettet ole ilman lääkettä edes lyhyitä aikoja. Viruksen määrä elimistössäsi voi lisääntyä jo lyhyenkin lääketauon aikana. Tällöin HI-virukset voivat muuttua vastustuskykyisiksi (resistenteiksi) DUTREBIS-hoidolle, mikä vaikeuttaa HIV-infektion hoitoa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämänkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

DUTREBIS-tabletit sisältävät kahta lääkeainetta: lamivudiinia ja raltegraviiria. Alla on lueteltu näiden DUTREBIS-tablettien sisältämien kahden yksittäisen lääkeaineen haittavaikutukset.

Vakavat haittavaikutukset

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista:

Nämä ovat melko harvinaisia (niitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- herpesinfektiot, vyöruusu mukaan luettuna
- anemia, myös raudanpuutteen johtuvaa anemiaa
- infektion tai tulehduksen merkit ja oireet
- psyykkinen häiriö
- itsemurha-aikeet tai itsemurhayritys
- mahakatarri
- maksatulehdus (hepatiitti). Mahdollisia maksatulehduksen oireita voivat olla: vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu, nälän tunteen häviäminen, keltaisuus eli ihon tai silmänvalkuaisten keltainen väri.
- maksan vajaatoiminta (maksa lakkaa toimimasta, mikä voi aiheuttaa runsasta virtsuvuotoa, turvotusta ja hengitysvaikeuksia)
- allerginen ihottuma (punaisia pisteitä tai täpliä iholla ja mahdollisesti myös rakkuloita ja ihon turpoamista)
- eräät munuaisongelmat, myös tilat, joissa munuaiset eivät enää pysty poistamaan kuona-aineita ja ylimääräistä nestettä verenkierrosta. Elimistöön kerääntyvät kuona-aineet ja ylimääräinen neste haittaavat muiden elinten toimintaa ja voivat aiheuttaa jälkiseurauksia.
- suositeltua suuremman lääkeannoksen ottaminen

Nämä ovat harvinaisia (niitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- maitohappoasidoosi, jonka oireita ovat syvä tai nopea hengitys tai hengitysvaikeudet, uneliaisuus, käsien tai jalkojen tunnottomuus tai heikkous, pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu.

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset minkä tahansa yllä olevista haittavaikutuksista.

Muut häiritsevät vaikutukset

Yleiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- päänsärky, huimauksen tunne
- pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu
- väsymyksen tunne, energian puute, nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- kuume, yleinen sairauden tunne
- lihaskipu ja lihasvaivat, nivelkipu
- yskä, nenän ärsytys tai vuotaminen
- ihottuma, hiustenlähtö
- heikentynyt ruokahalu
- poikkeavat unet, painajaisunet, poikkeava käyttäytyminen, syvä surullisuuden ja arvottomuuden tunne
- pyörrytys
- vatsan pingotus, mahalaukun tai suoliston runsas kaasunmuodostus, ruoansulatusvaivat, röyhtäily
- ihottuma, (yleisempiä, kun valmistetta käytetään yhdessä darunaviirin kanssa)
- kohonneet veren maksa-arvot, poikkeavat veren valkosolut, veren rasvat (kuten kolesterolin ja triglyseridien) kohonneet arvot, sylkirauhasten tai haiman erittämän entsyymin suurentunut pitoisuus.

Melko harvinaiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- karvatupentulehdus, influenssa, virusten aiheuttama ihoninfektio, ylähengitysteiden infektio (kuten nenäontelon tai nenän sivuonteloiden infektio, nuhakuume), imusolmukkeiden (kaulan, kainaloitten tai nivustainten imusolmukkeiden) infektio
- syylä
- infektioita vastaan taistelevien veren valkosolujen vähäinen määrä, kaulassa, kainaloissa ja nivusissa olevien rauhasien (imusolmukkeiden) kipu tai turpoaminen
- allerginen reaktio
- lisääntynyt ruokahalu, diabetes, korkeat verensokeriarvot, voimakas janon tunne, voimakas laihtuminen, kehon rasvakudoksen häiriö
- ahdistuneisuuden tunne, sekavuuden tunne, masentunut mieliala, mielialan muutokset, paniikkikohtaus
- muistinmenetyks, hermon puristuksesta johtuva käsikipu, tarkkaavaisuuden häiriö, nopeisiin asennon muutoksiin liittyvä huimaus, makuaistin muutokset, lisääntynyt unen tarve, voimattomuuden tunne, unohtelu, migreenipäänsärky, heikentynyt tuntoaisti, käsivarsien ja tai jalkojen puuttuminen tai heikkous, kihelmöinti, unisuus, jännityspäänsärky, vapina, huono unen laatu
- näköhäiriöt
- korvien surina, suhina, vinkuminen, soiminen tai muu korvissa kuuluva jatkuva ääni
- sydämentykytys, hidas sydämen syke, nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke
- kuumat aallot, korkea verenpaine
- käheä, rahiseva tai kireä ääni, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus
- ylävatsakipu, peräsuolen vaivat, ummetus, suun kuivuminen, närästys, kipu niellessä, haimatulehdus, maha- tai pohjukaissuolihaava, verenvuoto peräaukosta, mahavaivat, ientulehdus, kielen turpoaminen, punoitus ja arkuus
- rasvan kertyminen maksaan
- akne, poikkeava hiustenlähtö tai hiusten oheneminen, ihon punoitus, rasvakudoksen poikkeava jakautuminen vartalossa, mihin voi kuulua rasvakudoksen väheneminen jaloista, käsivarsista ja kasvoista ja rasvan kertyminen vatsaan, runsas hikoilu, yöhikoilu, toistuvasta raapimisesta johtuva ihon paksuuntuminen ja kutina, ihovaurio, kuiva iho
- selkäkipu, luum- tai lihaskipu, lihasten aristus tai heikkous, niskakipu, käsivarsien tai jalkojen kipu, jänteiden tulehdus, luun mineraalitiheyden väheneminen
- munuaiskivet, yöllinen virtsaamistarve, munuaisrakkula
- erektiohäiriö, miehen rintojen suureneminen, vaihdevuosisioireet

- rintakehän oireet, vilunväristykset, kasvojen turvotus, hermostuneisuuden tunne, kyhmy niskassa, käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus, kipu
- verihiutaleiden (veren hyytymistä edistävien solujen) väheneminen, munuaistoiminnan heikkenemiseen viittaava veriarvo, lihasentsyymien suurentunut pitoisuus veressä, sokeria virtsassa, punasoluja virtsassa, painon nousu, suurentunut vyötärön ympärys, veren valkuaisaineen (albumiinin) väheneminen, veren hyytymisaikan piteneminen, veren punasolujen pienentynyt määrä verikokeessa (anemia).

Harvinainen (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen, kielen tai kurkun turpoamista, joka voi johtaa nielemis- tai hengitysvaikeuksiin
- lihaskudoksen hajoaminen
- maksaongelmat, kuten ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, suurentunut maksa tai rasvamaksa
- verikokeissa havaittava amylaasientsyymien määrän lisääntyminen

Hyvin harvinainen (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- verikokeissa havaittu luuytimen kyvyttömyys tuottaa uusia veren punasoluja (puhdas punasoluplasia)

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

- hyperaktiivisuus

Lihaskipua, lihasten aritusta ja lihasheikkoutta on esiintynyt raltegraviirihoitoa aikana.

HIV-potilailla on suurempi syöpäriski kuin ihmisillä, joilla ei ole HIV-infektiota. Kliinisissä tutkimuksissa syöpään sairastui yhtä suuri osa raltegraviiria kuin muitakin HIV-lääkkeitä saaneista potilaista.

Jos havaitset joitakin edellä luetelluista haittavaikutuksista, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. DUTREBIS tablettien säilyttäminen

- Eristysten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä DUTREBIS sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat lamivudiini ja raltegraviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg lamivudiinia ja 300 mg raltegraviiria (kaliumina).

- Muut aineet ovat: hypromelloosi (2910), kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, piidioksidi (kolloidinen), magnesiumstearaatti ja mikrokiteinen selluloosa. Lisäksi kalvopäällyste sisältää seuraavia apuaineita: hypromelloosi, laktoosimonohydraatti, triasetiini, keltainen rautaoksidi, indigokarmiini (E132) alumiinilakka ja titaanidioksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Kalvopäällysteinen tabletti on soikea, vihreä, ja siinä on toisella puolella merkintä "144". Saatavana on yksi pakkauskoko: 1 purkki, jossa on 60 tablettia.

Myyntiluvan haltija

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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.: +36 1 888 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: 0800 99 99 000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 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
m_deesti@merck.com

AT

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

EL

MSD A.Φ.B.E.E.
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

FR

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

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +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 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.