

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lamivudina i 300 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna tableta sadrži 39,70 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Zelena, ovalna tableta, s oznakom "144" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

DUTREBIS je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima indiciran za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) u odraslih, adolescenata i djece od navršених 6 godina života i tjelesne težine najmanje 30 kg bez trenutnih ili ranijih znakova virusne rezistencije na antivirusne lijekove iz skupine inhibitora prijenosa lanca integraze (engl. *integrase strand transfer inhibitor*, InSTI) i nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

DUTREBIS se mora primjenjivati u kombinaciji s drugom aktivnom antiretrovirusnom terapijom (ART) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Odrasli, adolescenti i djeca (u dobi od 6 do 11 godina i tjelesne težine najmanje 30 kg)

Preporučena doza je jedna tableta (150 mg lamivudina/300 mg raltegravira) dvaput na dan.

Raltegravir je dostupan i u obliku tableta za žvakanje za djecu tjelesne težine najmanje 11 kg te u obliku granula za oralnu suspenziju za dojenčad i malu djecu od navršena 4 tjedna života i tjelesne težine od najmanje 3 kg do manje od 20 kg. Za dodatne informacije o doziranju, pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka za tabletu za žvakanje i granule za oralnu suspenziju.

Lamivudin je dostupan i u obliku oralne otopine za djecu stariju od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 14 kg ili za bolesnike koji ne mogu progutati tablete.

Najviša doza je jedna tableta dvaput na dan.

Savjet u slučaju propuštanja doze

Ako je do propuštanja doze lijeka DUTREBIS došlo unutar 6 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnika treba uputiti da uzme propisanu dozu lijeka DUTREBIS što je prije moguće. Ako bolesnik

primijeti da je propustio uzeti dozu više od 6 sati nakon uobičajenog vremena uzimanja, propuštenu dozu ne smije uzeti, nego treba nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu.

Starije osobe

Podaci o primjeni lamivudina i raltegravira u starijih osoba su ograničeni (vidjeti dio 5.2). Stoga DUTREBIS u ovoj populaciji treba primjenjivati uz oprez. Budući da se lamivudin u znatnoj mjeri izlučuje putem bubrega, a vjerojatnije je da će u starijih osoba funkcija bubrega biti smanjena, potrebno je nadzirati funkciju bubrega. Smanjenje funkcije bubrega može uvjetovati prelazak s lijeka DUTREBIS na režim liječenja njegovim pojedinačnim komponentama (lamivudinom i raltegravirom). Za upute o doziranju, pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka pojedinačnih komponenti lijeka DUTREBIS.

Oštećenje funkcije bubrega

DUTREBIS se ne smije davati bolesnicima s klirensom kreatinina od <50 ml/min. Potrebno je pratiti funkciju bubrega u bolesnika u kojih je vjerojatnije smanjenje funkcije bubrega. Ako klirens kreatinina padne na <50 ml/min potrebno je prijeći na režim liječenja pojedinačnim komponentama lijeka DUTREBIS (lamivudinom i raltegravirom). Za upute o doziranju, pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka pojedinačnih komponenti lijeka DUTREBIS. Budući da nije poznato u kojoj se mjeri DUTREBIS može ukloniti dijalizom, treba izbjegavati doziranje lijeka prije dijalize (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost lamivudina i raltegravira u bolesnika s postojećim teškim poremećajima funkcije jetre. Stoga DUTREBIS treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

DUTREBIS se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 6 godina. Doziranje u djece mlađe od 6 godina i one tjelesne težine manje od 30 kg zahtijeva prilagođavanje doze pojedinačnih komponenti lijeka DUTREBIS na temelju tjelesne težine. Za upute o doziranju, pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka pojedinačnih komponenti lijeka DUTREBIS. Trenutno dostupni podaci opisani su dijelovima 5.1 i 5.2.

Način primjene

Peroralna primjena.

DUTREBIS tablete mogu se primjenjivati s hranom ili bez nje.

Tablete se moraju progutati cijele, bez lomljenja ili žvakanja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ne preporučuje se primjena lijeka DUTREBIS u monoterapiji.

Depresija

Pri primjeni raltegravira prijavljena je depresija, uključujući suicidalne ideacije i ponašanja, osobito u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi. Potrebno je oprez kada se DUTREBIS primjenjuje u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi.

Oštećenje funkcije bubrega

DUTREBIS se ne smije davati bolesnicima s klirensom kreatinina od <50 ml/min. Potrebno je pratiti funkciju bubrega u bolesnika u kojih je vjerojatnije smanjenje funkcije bubrega. Ako klirens kreatinina padne na <50 ml/min potrebno je prijeći na režim liječenja pojedinačnim komponentama lijeka DUTREBIS (lamivudinom i raltegravirom) (vidjeti dio 4.2). Za upute o doziranju, pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka pojedinačnih komponenti lijeka DUTREBIS.

Oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju lamivudin ili bilo koji drugi ART i dalje se mogu javljati oportunističke infekcije i druge komplikacije povezane s HIV infekcijom te takvi bolesnici stoga moraju ostati pod pomnim kliničkim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesti povezanih s HIV-om.

Prijenos virusa HIV-a

Bolesnike treba upozoriti da sadašnja antiretrovirusna terapija neće izliječiti HIV infekciju i nije dokazano da ona sprječava rizik prijenosa virusa HIV-a na druge krvlju. Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Izostanak virološkog odgovora i razvoj rezistencije

Sveukupno, opažene su značajne interindividualne i intraindividualne razlike u farmakokinetici raltegravira (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Raltegravir ima relativno nisku genetsku barijeru za rezistenciju. Stoga se, kad god je to moguće, DUTREBIS mora primjenjivati s još jednim aktivnim ART-om kako bi se potencijalan izostanak virološkog odgovora i razvoj rezistencije sveli na najmanju moguću mjeru (vidjeti dio 5.1).

Pankreatitis

Pri primjeni lamivudina rijetko su nastupili slučajevi pankreatitisa. Međutim, nije jasno jesu li ti slučajevi posljedica ART-a ili već postojeće HIV bolesti. Pojave li se klinički znakovi, simptomi ili odstupanja u laboratorijskim nalazima koja upućuju na pankreatitis, liječenje lijekom DUTREBIS mora se odmah prekinuti.

Laktacidoza

Pri primjeni nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI), poput lamivudina, prijavljena je laktacidoza obično udružena s hepatomegalijom i steatozom jetre. Rani simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) uključuju benigne probavne simptome (mučninu, povraćanje i bol u abdomenu), nespecifičnu malaksalost, gubitak teka, gubitak tjelesne težine, respiratorne simptome (ubrzano i/ili duboko disanje) ili neurološke simptome (uključujući motoričku slabost).

Laktacidoza ima visoku smrtnost, a može biti udružena s pankreatitisom, zatajenjem jetre ili zatajenjem bubrega.

Laktacidoza se obično javlja nakon nekoliko ili više mjeseci liječenja.

Liječenje NRTI-ma mora se prekinuti u slučaju simptomatske hiperlaktatemije i metaboličke acidoze/laktacidoze, progresivne hepatomegalije ili brzog porasta razina aminotransferaza.

Potrebno je oprez kada se NRTI primjenjuju u bilo kojeg bolesnika (osobito u pretilih žena) s hepatomegalijom, hepatitisom ili drugim poznatim faktorima rizika za bolesti jetre i steatozu jetre (uključujući neke lijekove i alkohol). Taj rizik može biti posebno izražen u bolesnika s istodobnom infekcijom hepatitisom C koji se liječe alfa interferonom i ribavirinom.

Bolesnike u kojih postoji povećan rizik potrebno je pomno nadzirati.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost lamivudina i raltegravira u bolesnika s postojećim teškim poremećajima funkcije jetre. Stoga DUTREBIS treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

U bolesnika s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični hepatitis, su tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije učestaliji poremećaji funkcije jetre te ih stoga treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Pojave li se u tih bolesnika znakovi pogoršanja bolesti jetre, mora se razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja.

Bolesnici koji su istodobno inficirani virusom hepatitisa B ili hepatitisa C

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe ART-om izloženi su povećanom riziku za razvoj teških nuspojava povezanih s jetrom s potencijalno smrtnim ishodom. Radi optimalnog zbrinjavanja HIV infekcije u bolesnika koji su istodobno inficirani virusom hepatitisa B, liječnici moraju slijediti važeće smjernice za liječenje HIV-a. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, pročitajte odgovarajuće informacije o lijeku i za te lijekove. Ako se u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B obustavi liječenje lijekom DUTREBIS, preporučuje se periodičko praćenje testova funkcije jetre i biljega replikacije HBV-a jer prekid primjene lamivudina može dovesti do akutne egzacerbacije hepatitisa.

Osteonekroza

Iako se smatra da ima više uzroka (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, povišen indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su posebno u bolesnika s uznapređovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika izloženih dugotrajnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć osjete li bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Lipodistrofija

U bolesnika inficiranih HIV-om se kombinirana antiretrovirusna terapija povezuje s preraspodjelom masnog tkiva u tijelu (lipodistrofija). Dugoročne posljedice tih događaja trenutno nisu poznate. Poznavanje mehanizma djelovanja je nepotpuno. Postoji hipoteza o povezanosti visceralne lipomatoze i primjene inhibitora proteaze (IP) te lipoatrofije i primjene ARTI-ja. Povećan rizik od lipodistrofije povezuje se s čimbenicima koji se odnose na pojedinca, poput starije dobi, zatim s čimbenicima povezanim s primjenom lijeka, poput trajanja antiretrovirusne terapije, kao i s pridruženim metaboličkim poremećajima. Klinički pregled treba uključivati procjenu fizičkih znakova preraspodjele masnog tkiva. Treba razmotriti mjerenje lipida u serumu i glukoze u krvi natašte. Poremećaje lipida treba liječiti sukladno kliničkoj potrebi (vidjeti dio 4.8).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškim imunološkim deficitom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije u pravilu opažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon početka kombinirane antiretrovirusne terapije. Značajni primjeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumonija izazvana s *Pneumocystis carinii*. Bilo koji simptom upale treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (npr. Gravesova bolest); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito i ti se događaji mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja.

Disfunkcija mitohondrija

Pokazalo se da nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze uzrokuju različite stupnjeve oštećenja mitohondrija *in vitro* i *in vivo*. Prijavljeni su slučajevi disfunkcije mitohondrija u HIV-negativne dojenčadi koja su bila izložena nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze *in utero* i/ili po rođenju. Glavne prijavljene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji obično prolazni. Prijavljeni su i neki neurološki poremećaji s odgođenim nastupom (hipertenzija, konvulzije, neuobičajeno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Svako dijete koje je bilo izloženo nukleozidnim i nukleotidnim inhibitorima reverzne transkriptaze *in utero*, uključujući HIV-negativnu djecu, potrebno je pratiti klinički i laboratorijskim pretragama, a u slučaju relevantnih znakova ili simptoma pomno ispitati mogućnost disfunkcije mitohondrija.

Miopatija i rabdomioliza

Pri primjeni raltegravira prijavljene su miopatija i rabdomioliza. DUTREBIS se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su ranije imali miopatiju ili rabdomiolizu ili imaju neki od predisponirajućih čimbenika, uključujući primjenu drugih lijekova povezanih s tim stanjima (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena s drugim lijekovima

DUTREBIS se ne smije uzimati niti s jednim drugim lijekom koji sadrži lamivudin ili raltegravir niti s lijekovima koji sadrže emtricitabin.

Ne preporučuje se kombinacija lamivudina i kladribina (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena raltegravira s antacidima koji sadrže aluminij i magnezij rezultirala je sniženim koncentracijama raltegravira u plazmi. Istodobna primjena lijeka DUTREBIS s antacidima koji sadrže aluminij i/ili magnezij se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

DUTREBIS se ne smije primjenjivati s rifampicinom jer dolazi do sniženja koncentracije raltegravira u plazmi (vidjeti dio 4.5); utjecaj na djelotvornost raltegravira nije poznat. Ako je primjena rifampicina neizbježna, može se prijeći na režim liječenja pojedinačnim komponentama lijeka DUTREBIS (lamivudinom i raltegravirom). Za upute o doziranju, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka pojedinačnih komponenti lijeka DUTREBIS.

Osim toga, potreban je oprez kod istodobne primjene lijeka DUTREBIS s drugim snažnim induktorima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1.

Teške kožne reakcije i reakcije preosjetljivosti

Teške kožne reakcije koje mogu ugroziti život ili imati smrtni ishod prijavljene su u bolesnika koji uzimaju raltegravir, u većini slučajeva istodobno s drugim lijekovima čija je primjena povezana s tim reakcijama. One uključuju slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Prijavljene su također i reakcije preosjetljivosti obilježene osipom, sustavnim simptomima i ponekad disfunkcijom pojedinih organa, uključujući i zatajenje jetre. Odmah obustavite primjenu lijeka DUTREBIS i drugih suspektih lijekova ako se pojave znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija ili reakcija preosjetljivosti (primjerice, ali ne ograničeno, teški osip ili osip praćen vrućicom, opća malaksalost, umor, bolovi u mišićima ili zglobovima, mjehurići, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, hepatitis, eozinofilija, angioedem). Treba pratiti klinički status uključujući jetrene aminotransferaze te započeti odgovarajuću terapiju. Oklijevanje s obustavom primjene lijeka DUTREBIS ili drugih suspektih lijekova nakon pojave teškog osipa može dovesti do reakcija opasnih po život.

Osip

Osip se češće javlja u prethodno liječenih bolesnika čije je liječenje uključivalo raltegravir i darunavir u usporedbi s bolesnicima koji su primali raltegravir bez darunavira ili darunavir bez raltegravira (vidjeti dio 4.8).

Laktoza

DUTREBIS filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima poput nedostatka galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da DUTREBIS sadrži lamivudin i raltegravir, bilo koja interakcija utvrđena za svaki od tih lijekova pojedinačno može se javiti i pri primjeni lijeka DUTREBIS. Ispitivanja interakcija s tim lijekovima provedena su samo u odraslih.

Metabolizam lamivudina ne uključuje CYP3A, što znači da nisu vjerojatne interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem tog sustava (npr. inhibitori proteaze).

Istraživanja *in vitro* ukazuju da raltegravir nije supstrat enzima citokroma P450 (CYP), ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A, ne inducira CYP3A4 niti inhibira transport posredovan P-glikoproteinom. Na osnovu ovih podataka ne očekuje se da raltegravir utječe na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati tih enzima ili P-glikoproteina.

Lamivudin se uglavnom eliminira aktivnom bubrežnom sekrecijom uz pomoć sustava organskih kationskih prijenosnika. Treba uzeti u obzir mogućnost interakcija s drugim istodobno primijenjenim lijekovima, osobito ako je njihov glavni put eliminacije aktivna bubrežna sekrecija uz pomoć sustava organskih kationskih prijenosnika, npr. trimetoprimom. Drugi lijekovi (npr. ranitidin, cimetidin) samo se djelomično eliminiraju tim mehanizmom i pokazalo se da ne ulaze u interakciju s lamivudinom. NRTI (didanozin, zidovudin) se ne eliminiraju ovim mehanizmom pa interakcija s lamivudinom nije vjerojatna.

Istraživanja *in vitro* i *in vivo* pokazuju da se raltegravir eliminira uglavnom metaboliziranjem putem glukuronidacije posredovane UGT1A1.

Premda su istraživanja *in vitro* pokazala da raltegravir nije inhibitor UDP glukuroniltransferaza (UGT) 1A1 i 2B7, jedno je kliničko ispitivanje pokazalo mogućnost određenog stupnja inhibicije UGT1A1 *in vivo* s obzirom na učinke opažene na glukuronidaciju bilirubina. Međutim, nije vjerojatno da bi učinci tog opsega mogli dovesti do klinički važnih interakcija lijekova.

Opažene su značajne interindividualne i intraindividualne razlike u farmakokinetici raltegravira. Sljedeći podaci o interakcijama lijekova temelje se na vrijednostima geometrijskih sredina; ne može se precizno predvidjeti učinak na pojedinog bolesnika.

U ispitivanju interakcija lijeka DUTREBIS i etravirina nije zabilježena klinički značajna interakcija između raltegravira i etravirina koja bi utjecala na raltegravir. Nije potrebno prilagođavati dozu kada se ovi lijekovi primjenjuju istodobno.

Primjena trimetoprima/sulfametoksazola u dozi od 160 mg/800 mg rezultira 40%-tnim povećanjem izloženosti lamivudinu zbog komponente trimetoprima; komponenta sulfametoksazola nije ulazila u interakciju. Međutim, nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS, osim ako bolesnik nema oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Lamivudin ne utječe na farmakokinetiku trimetoprima ni sulfametoksazola. Kada je neophodna istodobna primjena lijeka DUTREBIS, potreban je klinički nadzor bolesnika. Mora se izbjegavati istodobna primjena lijeka DUTREBIS s visokim dozama kotrimoksazola za liječenje pneumonije izazvane s *Pneumocystis carinii* i toksoplazmoze.

Primijećen je blagi porast C_{max} (28%) zidovudina kada se primjenjivao s lamivudinom, no ukupna izloženost (AUC) nije se značajno promijenila. Zidovudin ne utječe na farmakokinetiku lamivudina (vidjeti dio 5.2).

In vitro lamivudin inhibira unutarstaničnu fosforilaciju kladribina, što dovodi do potencijalnog rizika od gubitka djelotvornosti kladribina u slučaju kombinirane primjene u kliničkim uvjetima. Neki klinički podaci također podržavaju moguću interakciju između lamivudina i kladribina. Stoga se istodobna primjena lijeka DUTREBIS i kladribina ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanjima interakcija raltegravir nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku etravirina, maraviroka, tenofovera, hormonskih kontraceptiva, metadona, midazolama ili boceprevira.

U nekim je ispitivanjima istodobna primjena raltegravira i darunavira dovela do blagog sniženja koncentracija darunavira u plazmi; mehanizam tog učinka nije poznat. Međutim, učinak raltegravira na plazmatske koncentracije darunavira ne doima se klinički značajnim.

DUTREBIS se ne bi smio primjenjivati istodobno s rifampicinom. Rifampicin snižava koncentraciju raltegravira u plazmi; utjecaj na djelotvornost raltegravira nije poznat. Međutim, ako je istodobna primjena s rifampicinom neizbježna, može se prijeći na režim liječenja pojedinačnim komponentama lijeka DUTREBIS (lamivudinom i raltegravirom). Za upute o doziranju, pročitajte Sažetke opisa

svojstava lijeka pojedinačnih komponenti lijeka DUTREBIS. Budući da se raltegravir metabolizira primarno putem UGT1A1, oprez je potreban i kada se DUTREBIS primjenjuje istodobno s drugim snažnim induktorima UGT1A1. Nije poznat utjecaj drugih snažnih induktora enzima metabolizma lijekova, poput fenitoina i fenobarbitala, na UGT1A1. Manje potentni induktori (npr. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoidi, gospina trava, pioglitazon) mogu se primjenjivati s lijekom DUTREBIS.

Istodobna primjena lijeka DUTREBIS s lijekovima za koje se zna da su potentni inhibitori UGT1A1 (npr. atazanavir) može povisiti koncentraciju raltegravira u plazmi. Manje potentni inhibitori UGT1A1 (npr. indinavir, sakvinavir) mogu također povisiti koncentraciju raltegravira u plazmi, no u manjoj mjeri nego atazanavir. Nadalje, tenofovir može povisiti koncentraciju raltegravira u plazmi, ali mehanizam tog učinka nije poznat (vidjeti Tablicu 1). Veliki udio bolesnika iz kliničkih ispitivanja koji u sklopu optimizirane osnovne terapije primao atazanavir i/ili tenofovir, oba lijeka koji povisuju koncentraciju raltegravira u plazmi. Sigurnosni profil lijeka opažen u bolesnika koji su primali atazanavir i/ili tenofovir bio je općenito sličan onomu u bolesnika koji nisu uzimali ove lijekove. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS.

Istodobna primjena lijeka DUTREBIS s antacidima koji sadrže dvovalentne katione metala može kelacijom smanjiti apsorpciju raltegravira i tako dovesti do sniženja koncentracije raltegravira u plazmi. Uzimanje antacida koji sadrži aluminij i magnezij unutar 6 sati nakon primjene raltegravira značajno je snizilo koncentraciju raltegravira u plazmi. Iz toga se razlog istodobna primjena lijeka DUTREBIS s antacidima koji sadrže aluminij i/ili magnezij ne preporučuje. Istodobna primjena raltegravira s antacidom koji sadrži kalcijev karbonat snizila je koncentraciju raltegravira u plazmi; međutim, ta se interakcija ne smatra klinički značajnom. Stoga pri istodobnoj primjeni lijeka DUTREBIS i antacida koji sadrže kalcijev karbonat nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobna primjena lijeka DUTREBIS s drugim lijekovima koji povišuju želučani pH (npr. omeprazolom i famotidinom) može povećati stopu apsorpcije raltegravira i dovesti do povišenja koncentracije raltegravira u plazmi (vidjeti Tablicu 1). Sigurnosni profili u podskupini bolesnika koji su u ispitivanjima faze III uzimali inhibitore protonske pumpe ili antagoniste H₂ receptora bili su usporedivi s onima u bolesnika koji nisu uzimali navedene antacide. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS pri primjeni inhibitora protonske pumpe ili antagonista H₂ receptora.

Interakcije između komponenti lijeka DUTREBIS i istodobno primijenjenih lijekova popisane su u Tablici 1 u nastavku.

Tablica 1
Podaci o farmakokinetičkim interakcijama između pojedinačnih komponenti lijeka DUTREBIS i drugih lijekova

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mehanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom DUTREBIS
ANTI-RETROVIRUSNI LIJEKOVI		
<i>Inhibitori proteaze (IP)</i>		
atazanavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C _{12h} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (inhibicija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS.
atazanavir/ritonavir/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	
tipranavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C _{12h} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS.
tipranavir/ritonavir/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mekanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom DUTREBIS
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
efavirenz/raltegravir (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C _{12h} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS.
efavirenz/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	
etravirin/raltegravir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12h} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (indukcija UGT1A1) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C _{12h} ↑ 17% etravirin C _{max} ↑ 4%	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS ili etravirina.
etravirin/DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamivudin/300 mg raltegravir)	raltegravir AUC ↑ 8 % raltegravir C _{max} ↑ 20 % raltegravir C _{12h} ↓ 14 %	
Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)		
emtricitabin	Interakcija između lijekova nije ispitana.	Ne preporučuje se primjena lijeka DUTREBIS u kombinaciji s lijekovima koji sadrže emtricitabin jer su i lamivudin (u lijeku DUTREBIS) i emtricitabin analozi citidina (tj. postoji rizik od unutarstaničnih interakcija, vidjeti dio 4.4).
tenofovir/raltegravir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C _{12h} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (mekanizam interakcije je nepoznat) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C _{24h} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS ili tenofovir dizoproksil fumarata.
tenofovir/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	
zidovudin/lamivudin	lamivudin PK ↔ zidovudin C _{max} ↑ 28 % zidovudin AUC ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS ili zidovudina.
zidovudin/raltegravir	Interakcija nije ispitana.	
kladribin/raltegravir	Interakcija nije ispitana.	Istodobna primjena lijeka DUTREBIS s kladribinom se ne preporučuje.
kladribin/lamivudin	Moguća je interakcija između lamivudina i kladribina zbog inhibicije unutarstanične fosforilacije kladribina lamivudinom.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mekanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom DUTREBIS
Inhibitori CCR5		
maravirok/raltegravir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12h} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mekanizam interakcije nije poznat) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C _{12h} ↓ 10% maravirok C _{max} ↓ 21%	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS ili maraviroka.
maravirok/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	
ANTIVIROTICI PROTIV HCV-a		
Inhibitori NS3/4A proteaze (IP)		
boceprevir/raltegravir (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12h} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% boceprevir AUC ↓ 2 % boceprevir C _{8h} ↓ 26 % boceprevir C _{max} ↓ 4 % (mekanizam interakcije nije poznat)	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS ili boceprevira.
boceprevir/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	
ANTIMIKROBNI LIJEKOVI		
Antimikobakterijski lijekovi		
rifampicin/raltegravir (raltegravir jednokratna doza od 400 mg)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C _{12h} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (indukcija UGT1A1)	Istodobna primjena rifampicina s lijekom DUTREBIS se ne preporučuje. Ako je istodobna primjena s rifampicinom neizbježna, može se prijeći na režim liječenja pojedinačnim komponentama lijeka DUTREBIS (lamivudinom i raltegravirom). Za upute o doziranju, pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka pojedinačnih komponenti lijeka DUTREBIS (vidjeti dio 4.4).
rifampicin/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	
trimetoprim /sulfametoksazol /raltegravir	Interakcija nije ispitana.	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS ili trimetoprima/sulfametoksazola, osim ako bolesnik nema oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka DUTREBIS s visokim dozama kotrimoksazola za liječenje pneumonije izazvane s <i>Pneumocystis carinii</i> i toksoplazmoze.
trimetoprim /sulfametoksazol /lamivudin	lamivudin AUC ↑ 40 % trimetoprim PK ↔ sulfametoksazol PK ↔	

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mekanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom DUTREBIS
SEDATIV		
midazolam/raltegravir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS ili midazolama.
midazolam/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	Ovi rezultati ukazuju da raltegravir nije ni induktor ni inhibitor CYP3A4 i stoga se ne očekuje da utječe na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati CYP3A4.
ANTACIDI KOJI SADRŽE KATIONE METALA		
antacid s aluminijevim i magnezijevim hidroksidom /raltegravir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C _{12h} ↓ 63 % raltegravir C _{max} ↓ 44 % <u>2 sata prije raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C _{12h} ↓ 56 % raltegravir C _{max} ↓ 51 % <u>2 sata nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C _{12h} ↓ 57 % raltegravir C _{max} ↓ 24 % <u>6 sati prije raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C _{12h} ↓ 50 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % <u>6 sati nakon raltegravira</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C _{12h} ↓ 49 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % (kelacija kationa metala)	Antacidi koji sadrže aluminij i magnezij snižavaju koncentraciju raltegravira u plazmi. Istodobna primjena lijeka DUTREBIS s antacidima koji sadrže aluminij i/ili magnezij se ne preporučuje.
antacid s aluminijevim i magnezijevim hidroksidom /lamivudin	Interakcija nije ispitana.	
antacid s kalcijevim karbonatom/raltegravir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C _{12h} ↓ 32 % raltegravir C _{max} ↓ 52 % (kelacija kationa metala)	
antacid s kalcijevim karbonatom/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS.
BLOKATORI H2 RECEPTORA I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
omeprazol/raltegravir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C _{12h} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (povećana topljivost)	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS.
omeprazol/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (mekanizam, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom DUTREBIS
famotidin/raltegravir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12h} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (povećana topljivost)	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS.
famotidin/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
etinil estradiol norelgestromin/raltegravir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	etinil estradiol AUC ↓ 2% etinil estradiol C _{max} ↑ 6% norelgestromin AUC ↑ 14% norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS ili hormonskih kontraceptiva (na bazi estrogena i/ili progesterona).
etinil estradiol norelgestromin/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	
OPIOIDNI ANALGETICI		
metadon/raltegravir (raltegravir 400 mg dvaput na dan)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS ili metadona.
metadon/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

DUTREBIS se ne smije primjenjivati u trudnoći.

Nema odgovarajućih podataka o primjeni raltegravira u trudnoći; međutim, velika količina podataka o trudnicama liječenima lamivudinom (više od 1000 ishoda nakon izloženosti) ne ukazuje na malformacijsku toksičnost. Istraživanja raltegravira na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalan rizik za ljude nije poznat.

U bolesnica s istodobnom infekcijom hepatitisa B koje se liječe lijekom DUTREBIS i u međuvremenu zatrudne mora se razmotriti mogućnost recidiva hepatitisa nakon prekida liječenja lijekom DUTREBIS.

Disfunkcija mitohondrija

Pokazalo se da nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze uzrokuju različite stupnjeve oštećenja mitohondrija *in vitro* i *in vivo*. Prijavljeni su slučajevi disfunkcije mitohondrija u dojenčadi koja je bila izložena nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze *in utero* i/ili po rođenju (vidjeti dio 4.4).

Registar trudnica koje su u trudnoći liječene antiretrovirusnim lijekovima

Radi praćenja ishoda trudnoća za majku i fetus u bolesnica kojima je tijekom trudnoće nepažnjom primijenjen DUTREBIS uspostavljen je Registar trudnica koje su u trudnoći liječene antiretrovirusnim lijekovima. Pozivaju se liječnici da takve bolesnice prijave u registar.

Općenito je pravilo, kada se odlučuje o primjeni antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije u trudnicama te, posljedično, za smanjenje rizika od vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, da se moraju uzeti u obzir podaci iz istraživanja na životinjama, kao i kliničko iskustvo primjene u trudnicama kako bi se mogla odrediti sigurnost za fetus.

Dojenje

Za vrijeme uzimanja lijeka DUTREBIS dojenje se ne preporučuje. Općenito se ne preporučuje da majke inficirane HIV-om doje svoju djecu kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Nakon peroralne primjene, lamivudin se izlučuje u majčino mlijeko u koncentracijama koje su slične onima pronađenima u serumu.

Nije poznato izlučuje li se raltegravir u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, raltegravir se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji. U štakorica je pri primjeni doze od 600 mg/kg/dan u majke, srednja vrijednost koncentracije djelatne tvari u mlijeku bila oko 3 puta veća nego u plazmi majke štakorice.

Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka DUTREBIS na plodnost ljudi. Nisu opaženi učinci na plodnost mužjaka ni ženki štakora pri dozama raltegravira do 600 mg/kg/dan kojima je postignuta 3 puta veća izloženost od izloženosti preporučene doze za ljude.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U nekih bolesnika koji su kao dio režima liječenja primali raltegravir prijavljena je omaglica, koja može utjecati na sposobnost nekih bolesnika da upravljaju vozilima i rade sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nisu provedena posebna klinička ispitivanja lijeka DUTREBIS s bolesnicima. Sigurnosni profil lijeka DUTREBIS temelji se na podacima o sigurnosti primjene pojedinačnih komponenti lijeka DUTREBIS (lamivudina i raltegravira).

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom liječenja lamivudinom su glavobolja, mučnina, malaksalost, umor, nazalni znakovi i simptomi, proljev i kašalj. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja raltegravirom bile su glavobolja i mučnina.

Pri primjeni nukleozidnih analoga prijavljeni su slučajevi laktacidoze, ponekad sa smrtnim ishodom, koja je obično je bila udružena s teškom hepatomegalijom i steatozom jetre (vidjeti dio 4.4).

U prethodno liječenih i neličenih bolesnika koji su započeli liječenje raltegravirom u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima prijavljeni su slučajevi raka. Vrste i stope učestalosti pojedinih vrsta raka bile su u okviru očekivanih za populaciju s izraženom imunodeficijencijom. U tim su ispitivanjima skupine koje su primale raltegravir i skupine koje su primale usporedne lijekove imale sličan rizik za razvoj raka.

U ispitanika koji su liječeni raltegravirom opažena su odstupanja u laboratorijskim nalazima kreatin kinaze 2. do 4. stupnja. Prijavljene su miopatija i rabdomioliza. DUTREBIS treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su ranije imali miopatiju ili rabdomiolizu ili imaju bilo koji od predisponirajućih faktora, uključujući druge lijekove čija je primjena povezana s tim stanjima (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika inficiranih HIV-om, kombinirana antiretrovirusna terapija povezuje se s preraspodjelom masnog tkiva u tijelu (lipodistrofija), uključujući gubitak perifernog i facijalnog potkožnog masnog tkiva, porast intraabdominalnog i visceralnog masnog tkiva, hipertrofiju dojki i nakupljanje masnog tkiva u dorzocervikalnom području (bivolja grba).

Kombinirana antiretrovirusna terapija povezuje se s metaboličkim poremećajima poput hipertrigliceridemije, hiperkolesterolemije, rezistencije na inzulin, hiperglikemije i hiperlaktatemije (vidjeti dio 4.4).

Prijavljene su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s opće prihvaćenim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili onih izloženih dugotrajnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke

infekcije. U okolnostima imune reaktivacije prijavljena je i pojava autoimunih poremećaja (primjerice Gravesova bolest); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa je različito i ti se događaji mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Sljedeće su nuspojave prijavljene tijekom liječenja HIV bolesti lamivudinom i/ili raltegravinom (sami ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim terapijama).

Nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijekova u promet navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Lamivudin i/ili raltegravir (sami ili u kombinaciji s drugim ART-om)*
Infekcije i infestacije	manje često	genitalni herpes, folikulitis, gastroenteritis, herpes simplex, infekcija virusom herpesa, herpes zoster, influenca, apsces limfnih čvorova, mollusca contagiosa, nazofaringitis, infekcije gornjeg respiratornog trakta
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	kožni papilomi
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	sideropenična anemija, bol u limfnom čvoru, limfadenopatija, neutropenija i anemija (obje ponekad teške), trombocitopenija
	vrlo rijetko	čista aplazija crvenih krvnih stanica
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	sindrom imuno-liske rekonstitucije, preosjetljivost na lijekove, preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen apetit
	manje često	hipokaleksija, diabetes mellitus, dislipidemija, hiperkolesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, pojačan apetit, polidipsija, poremećaj masnog tkiva
Psihijatrijski poremećaji	često	neuobičajeni snovi, insomnia, noćne more, neuobičajeno ponašanje, depresija
	manje često	mentalni poremećaj, pokušaj suicida, anksioznost, stanje konfuzije, depresivno raspoloženje, teška depresija, umjerena insomnia, promjena raspoloženja, napadaj panike, poremećaj spavanja, suicidalne ideacije, suicidalno ponašanje (osobito u bolesnika s psihijatrijskom bolešću u anamnezi)
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica, glavobolja, psihomotorička hiperaktivnost
	manje često	amnezija, sindrom karpalnog kanala, kognitivni poremećaj, poremećaj pažnje, posturalna omaglica, disgeuzija, hypersomnija, hipoestezija, letargija, poremećaj pamćenja, migrena, periferna neuropatija, parestezija, somnolencija, tenzijska glavobolja, tremor, loša kvaliteta sna
Poremećaji oka	manje često	oštećenje vida
Poremećaji uha i labirinta	često	vertigo
	manje često	tinitus
Srčani poremećaji	manje često	palpitacije, sinusna bradikardija, ventrikularne ekstrasistole
Krvožilni poremećaji	manje često	navale vrućine, hipertenzija

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Lamivudin i/ili raltegravir (sami ili u kombinaciji s drugim ART-om)*
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja	često	kašalj, nazalna kongestija
	manje često	disfonija, epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	često	distenzija abdomena, dijareja, flatulencija, mučnina, povraćanje, dispepsija, bol ili grčevi u abdomenu
	manje često	gastritis, nelagoda u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, osjetljivost abdomena, nelagoda u anorektalnom području, konstipacija, suha usta, nelagoda u epigastriju, erozivni duodenitis, eruktacija, gastroezofagealna refluksna bolest, gingivitis, glossitis, odinofagija, pankreatitis, peptički ulkus, krvarenje iz rektuma
Poremećaji jetre i žuči	manje često	hepatitis, hepatička steatoza, alkoholni hepatitis, zatvorenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip, alopecija
	manje često	akne, akneiformni dermatitis, suha koža, eritem, gubitak potkožnog masnog tkiva lica, hiperhidroza, lipostrofija, stečena lipodistrofija, lipohipertrofija, noćno znojenje, prurigo, pruritus, generalizirani pruritus, makularni osip, makulopapularni osip, osip s pruritusom, kožne lezije, urtikarija, kseroze lica, Stevens-Johnsonov sindrom, osip izazvan lijekom uz erozivni osip i sistavne simptome (DRESS)
	rijetko	angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	artralgija, mišićni poremećaji
	manje često	artritis, bol u leđima, bol u slabinama, bol u kostima i mišićima, mialgija, bol u vratu, osteopenija, bol u ekstremitetima, tendinitis, rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	zatajenje bubrega, nefritis, nefrolitijaza, nikturija, bubrežna cista, oštećenje funkcije bubrega, tubulointersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija, ginekomastija, simptomi menopauze
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	astenija, umor, malaksalost, vrućica
	manje često	nelagoda u prsima, zimica, edem lica, nakupljanje masnog tkiva, osjećaj treme, submandibularna nakupina, periferni edem, bol
Pretrage	često	atipični limfociti, povišeni jetreni enzimi (AST, ALT), povišeni trigliceridi u krvi, povišene lipaze, povišene pankreatične amilaze u krvi
	manje često	smanjen apsolutni broj neutrofila, povišena alkalna fosfataza, sniženi albumini u krvi, povišena amilaza u krvi, povišen bilirubin u krvi, povišen kolesterol u krvi, povišen kreatinin u krvi, povišene vrijednosti glukoze u krvi, povišene vrijednosti dušika iz ureje u krvi, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišene vrijednosti glukoze natašte, glukoza u urinu, povišeni lipoproteini visoke gustoće, povećan međunarodni normalizirani omjer (INR), povišeni lipoproteini niske gustoće, smanjen broj trombocita, eritrociti u urinu, povećan opseg struka, porast tjelesne težine, smanjen broj bijelih krvnih stanica
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često	slučajno predoziranje

*Podaci o nuspojavama prikupljeni su na temelju svake od pojedinačnih komponenti lijeka DUTREBIS.

Opis odabranih nuspojava

Zabilježen je najmanje jedan ozbiljan slučaj za svaku od sljedećih kliničkih nuspojava prijavljenih pri primjeni raltegravira: genitalni herpes, anemiju, sindrom imunološke rekonstitucije, depresiju, mentalni poremećaj, pokušaj suicida, gastritis, hepatitis, zatajenje bubrega, slučajno predoziranje.

U kliničkim ispitivanjima u prethodno liječenih bolesnika koji su primali raltegravir osip je, bez obzira na uzrok, češće zapažen u bolesnika čija je terapija uključivala raltegravir i darunavir nego u onih koji su primali raltegravir bez darunavira ili darunavir bez raltegravira. Stope učestalosti osipa za koje je ispitivač smatrao da su povezane s primjenom lijeka bile su slične. Stope učestalosti osipa (bilo kojeg uzroka) prilagođene s obzirom na izloženost iznosile su 10,9 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali raltegravir + darunavir, 4,2 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali raltegravir bez darunavira i 3,8 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali darunavir bez raltegravira. Rizik su za osip povezan s lijekom, stope učestalosti u te tri skupine iznosile 2,4; 1,1 odnosno 2,3 na 100 bolesnik-godina. Osipi opaženi u kliničkim ispitivanjima bili su blagog do umjerenog intenziteta i nisu doveli do prekida terapije (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji su istodobno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

U kliničkim ispitivanjima raltegravira faze III bilo je dopušteno uključiti prethodno liječene bolesnike (N=114/699 ili 16%; HBV=6%, HCV=9%, HBV+HCV=1%) i bolesnike koji do tada nisu bili liječeni (N=34/563 ili 6%, HBV=4%, HCV=2%, HBV+HCV=0,2%) koji su istodobno imali kronični (ali ne akutni) aktivni hepatitis B i/ili hepatitis C, uz uvjet da rezultati testova funkcije jetre na početku ispitivanja nisu bili više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti. Sigurnosni profil raltegravira općenito je bio sličan u bolesnika istodobno inficiranih virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C i u onih koji nisu bili istodobno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C, premda su u obje terapijske skupine odstupanja vrijednosti AST-a i ALT-a bila nešto viša u podskupini bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C. Nakon 96 tjedana su u prethodno liječenih bolesnika odstupanja u laboratorijskim nalazima AST-a, ALT-a i ukupnog bilirubina 2. ili višeg stupnja koja su predstavljala pogoršanje u odnosu na početne vrijednosti zabilježena u 29%, 34% odnosno 13% ispitanika s istodobnom infekcijom koji su liječeni raltegravirom, u usporedbi s 11%, 10% odnosno 9% svih ostalih ispitanika liječenih raltegravirom. Nakon 240 tjedana su, u bolesnika koji do tada nisu bili liječeni, odstupanja u laboratorijskim nalazima AST-a, ALT-a i ukupnog bilirubina 2. ili višeg stupnja koja su predstavljala pogoršanje u odnosu na početne vrijednosti zabilježena u 22%, 44% odnosno 17% ispitanika s istodobnom infekcijom koji su liječeni raltegravirom, u odnosu na 15%, 13% odnosno 5% svih ostalih ispitanika liječenih raltegravirom.

Sljedeće su nuspojave prijavljene praćenjem nakon stavljanja raltegravira u promet: trombocitopenija, suicidalne ideacije, suicidalno ponašanje (osobito u bolesnika s već postojećom psihijatrijskom bolešću u anamnezi), zatajenje jetre, Stevens-Johnsonov sindrom, osip izazvan lijekom uz eozinofiliju i sustavne simptome (DRESS), rabdomioliza.

Pedijatrijska populacija

DUTREXIS se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 6 godina niti u bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg jer se u toj populaciji bolesnika doziranje treba odrediti na temelju tjelesne težine (vidjeti dio 5.2).

Raltegravir je, u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima u ispitivanju IMPAACT P1066, ispitan u 126 djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina inficiranih virusom HIV-1 koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Od 126 bolesnika 96 ih je primalo preporučenu dozu raltegravira.

U tih su 96 djece i adolescenata učestalost, vrsta i težina nuspojava povezanih s primjenom lijeka tijekom 48 tjedana bile usporedive s onima opaženima u odraslih.

Jedan je pedijatrijski bolesnik imao kliničke nuspojave povezane s lijekom: psihomotoričku hiperaktivnost 3. stupnja, neuobičajeno ponašanje i insomniju. Jedan je bolesnik imao ozbiljan alergijski osip 2. stupnja povezan s lijekom.

U jednog su bolesnika zabilježena odstupanja laboratorijskih vrijednosti povezanih s primjenom lijeka, AST-a 4. stupnja i ALT-a 3. stupnja, koja su se smatrala ozbiljnim.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U ispitivanjima akutne primjene na životinjama primjena lamivudina u vrlo visokim dozama nije dovela do oštećenja bilo kojeg organa. Podaci o posljedicama akutnog predoziranja u ljudi su ograničeni. Nije bilo smrtnih ishoda i bolesnici su se oporavili. Nakon takvog predoziranja nisu zabilježeni nikakvi posebni znakovi ili simptomi.

U slučaju predoziranja uputno je primijeniti uobičajene suportivne mjere, npr. uklanjanje neapsorbiranog lijeka iz gastrointestinalnog trakta, praćenje bolesnikova kliničkog stanja (uključujući i EKG) te po potrebi uvođenje suportivne terapije.

Budući da se lamivudin može ukloniti dijalizom, predoziranje se može liječiti kontinuiranom hemodijalizom, premda to nije ispitivano.

Nema specifičnih podataka o liječenju predoziranja raltegravinom.

Treba uzeti u obzir da se u kliničkom liječenju raltegravir primjenjuje u obliku kalijeve soli. Nije poznato do koje se mjere raltegravir može odstraniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija, antivirotici za terapiju HIV-a, kombinacije ANK oznaka: J05AR16.

Mehanizam djelovanja

Lamivudin je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI) koji djeluje protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV) i virusa hepatitisa B (HBV).

Raltegravir je inhibitor prijenosa lanca integreaze, aktivan protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV-1).

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Podaci iz ispitivanja *in vitro* upućuju na to da nastavak primjene lamivudina u sklopu antiretrovirusnog režima liječenja, unatoč razvoju M184V, može osigurati rezidualnu antiretrovirusnu aktivnost (najvjerojatnije putem smanjene virulentnosti). Klinički značaj navedenog nalaza nije utvrđen.

U kulturama humanih T-limfoidnih stanica inficiranih sojem H9IIIB virusa HIV-1 prilagođenim za staničnu liniju, raltegravir je u koncentracijama od 31 ± 20 nM izvršio 95%-tnu inhibiciju (IC_{95}) replikacije virusa HIV-1 (u odnosu na netretiranu, virusom inficiranu kulturu). Dodatno, raltegravir je inhibirao replikaciju virusa u mitogeno aktiviranim kulturama mononuklearnih stanica iz humane periferne krvi, inficiranih različitim, primarno kliničkim, izolatima virusa HIV-1, uključujući izolate

5 podtipova virusa koji nisu skupine B i izolate rezistentne na inhibitore reverzne transkriptaze i inhibitore proteaze. Prilikom testiranja jednog ciklusa infekcije raltegravir je inhibirao infekciju 23 izolata HIV-a koji su predstavljali 5 podtipova virusa koji nisu skupine B i 5 cirkulirajućih rekombinantnih oblika, s vrijednostima IC₅₀ u rasponu od 5 do 12 nM.

Rezistencija

Rezistencija virusa HIV-1 na lamivudin uključuje promjenu aminokiseline M184V u blizini aktivnog mjesta virusne reverzne transkriptaze (RT). Ta je varijanta prisutna *in vitro* kao i u bolesnika s HIV-1 infekcijom koji primaju antiretrovirusnu terapiju koja uključuje lamivudin. Mutanti M184V pokazuju značajno smanjenu osjetljivost na lamivudin i smanjeni kapacitet replikacije virusa *in vitro*. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da izolati virusa rezistentni na zidovudin mogu postati osjetljivi na zidovudin istodobno kada postanu rezistentni na lamivudin. Međutim kliničko značenje ovog nalaza nije utvrđeno.

Križna rezistencija koju prenosi mutacija reverzne transkriptaze M184V ograničena je na skupinu antiretrovirusnih lijekova koji su nukleozidni inhibitori. Zidovudin i stavudin održavaju antiretrovirusnu aktivnost protiv HIV-1 rezistentnih na lamivudin. Abakavir održava antiretrovirusnu aktivnost protiv HIV-1 rezistentnih na lamivudin koji nose samo mutaciju M184V. Reverzna transkriptaza s mutacijom M184V pokazuje < četverostrukog smanjenja osjetljivosti na didanozin; kliničko značenje tog nalaza nije poznato. Testovi osjetljivosti *in vitro* nisu standardizirani i rezultati mogu varirati ovisno o metodološkim čimbenicima.

Lamivudin pokazuje nisku citotoksičnost za periferne limfocite, diferencirane stanične linije limfocita i monocitno-makrofagne linije te brojne preteče stanica iz koštane srži *in vitro*.

Većina virusa izoliranih iz bolesnika koji nisu odgovarali na liječenje raltegravinom imala je visok stupanj rezistencije na raltegravir zbog pojave dviju ili više mutacija. Većina ih je imala karakterističnu mutaciju na aminokiselini 155 (N155 se mijenja u H), aminokiselini 148 (Q148 se mijenja u H, K ili R) ili aminokiselini 143 (Y143 se mijenja u H, C ili R), uz jednu ili više dodatnih mutacija integreze (npr. L74M, E92Q, T97A, I133A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Karakteristične mutacije smanjuju osjetljivost virusa na raltegravir, koja se dodatno smanjuje ako su prisutne i druge mutacije. Faktori koji smanjuju vjerojatnost za razvoj rezistencije uključuju manje početno virusno opterećenje i primjenu drugih antiretrovirusnih lijekova. Mutacije koje uzrokuju rezistenciju na raltegravir obično uzrokuju i rezistenciju na inhibitor prijenosa lanca integreze elvitegravir. Mutacije na aminokiselini 143 uzrokuju veću rezistenciju na raltegravir nego na elvitegravir, dok mutacija E92Q uzrokuje veću rezistenciju na elvitegravir nego na raltegravir. Virus koji nose mutaciju na aminokiselini 148 te jednu ili više mutacija koje uzrokuju rezistenciju na raltegravir, mogli bi imati i klinički značajnu rezistenciju na dolutegravir.

Klinička djelotvornost lamivudina

U kliničkim ispitivanjima lamivudin je u kombinaciji sa zidovudinom smanjio virusno opterećenje HIV-1 i povećao broj CD4 stanica. Podaci o kliničkim ishodima ukazuju da lamivudin u kombinaciji sa zidovudinom značajno smanjuje rizik od progresije bolesti i smrtnosti.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da lamivudin u kombinaciji sa zidovudinom odgađa pojavu izolata rezistentnih na zidovudin u osoba koje prethodno nisu primale antiretrovirusnu terapiju.

Lamivudin se široko primjenjuje kao dio kombinirane antiretrovirusne terapije zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima iste skupine (NRTI) ili drugih skupina (IP, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, inhibitori integreze).

Višestruka antiretrovirusna terapija koja sadrži lamivudin pokazala se djelotvornom u bolesnika koji prethodno nisu primali antiretrovirusne lijekove kao i u bolesnika kojima su izolirani virusi s mutacijama M184V.

I dalje se ispituje odnos između osjetljivosti HIV-a na lamivudin *in vitro* i kliničkog odgovora na terapiju koja sadržava lamivudin.

Lamivudin nije posebno ispitivan u bolesnika koji su istodobno inficirani HIV-om i HBV-om.

Klinička djelotvornost raltegravira

Dokazi djelotvornosti raltegravira temeljili su se na analizama podataka nakon 96 tjedana iz dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja (BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2, protokoli 018 i 019) u odraslih bolesnika inficiranih virusom HIV-1 koji su prethodno liječeni antiretrovirusnim lijekovima te na analizi podataka prikupljenih nakon 240 tjedana randomiziranog, dvostruko slijepog, aktivnim lijekom-komparatorom kontroliranog ispitivanja (STARTMRK, Protokol 021) u odraslih bolesnika inficiranih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima.

Prethodno liječeni odrasli bolesnici

U ispitivanjima BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2 (multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja) ocjenjivale su se sigurnost i antiretrovirusna aktivnost raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan naspram placeba, u kombinaciji s optimiziranom osnovnom terapijom (engl. *optimised background therapy*, OBT) u bolesnika inficiranih HIV-om u dobi od 16 ili više godina, a u kojih je dokumentirana rezistencija na barem 1 lijek iz svake od 3 skupine antiretrovirusnih lijekova (NRTI, NNRTI, IP). Prije randomizacije ispitivač je svakom bolesniku odredio OBT na temelju prethodnog liječenja i rezultata početnih genotipskih i fenotipskih testova rezistencije virusa.

Demografska obilježja (spol, dob i rasa) i početne karakteristike bolesnika u skupini koja je primala raltegravir 400 mg dvaput na dan bili su usporedivi u onih bolesnika koji su primali placebo. Bolesnici su prethodno liječeni s 12 antiretrovirusnih lijekova (medijan) u trajanju od 10 godina (medijan). OBT je obuhvaćala medijan primjene 4 ART-a.

Rezultati analiza 48. i 96. tjedna

U Tablici 2 prikazani su dugotrajni ishodi (48. i 96. tjedan) liječenja bolesnika koji su primali preporučenu dozu raltegravira 400 mg dvaput na dan, iz objedinjenih ispitivanja BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2.

Tablica 2
Ishod djelotvornosti u 48. i 96. tjednu

Objedinjeni podaci BENCHMRK 1 i 2	48 tjedana		96 tjedana	
	Raltegravir 400 mg dvaput na dan + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)	Raltegravir 400 mg dvaput na dan + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)
Postotak s < 400 HIV-RNK kopija/ml (95% CI)				
Svi bolesnici [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Početne karakteristike [‡]				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopija/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 i	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 stanica/mm ³				
> 200 stanica/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Indeks genotipske osjetljivosti (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 ili više	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Postotak s < 50 HIV-RNK kopija/ml (95% CI)				
Svi bolesnici [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Početne karakteristike [‡]				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)

Objedinjeni podaci BENCHMRK 1 i 2		48 tjedana		96 tjedana	
Parametar		Raltegravir 400 mg dvaput na dan + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)	Raltegravir 400 mg dvaput na dan + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)
Broj CD4 stanica	≤ 100 000 kopija/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
	≤ 50 stanica/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
	> 50 i	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
Indeks genotipske osjetljivosti (GSS) [§]	≤ 200 stanica/mm ³				
	> 200 stanica/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
	Indeks genotipske osjetljivosti (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 ili više	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	55 (40, 66)
Srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica (95% CI), stanica/mm³					
Svi bolesnici [†]		109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Početne karakteristike [‡]					
	HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (119, 162)	40 (16, 65)
	≤ 100 000 kopija/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
	Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
	> 50 i	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
	≤ 200 stanica/mm ³				
	> 200 stanica/mm ³	104 (80, 129)	54 (25, 87)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
	Indeks genotipske osjetljivosti (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 ili više	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] "Prerani prekid = neuspjelo liječenje": bolesnici koji su prerano prekinuli liječenje od toga se trenutka smatraju neuspješno liječenima. Prijavljen je postotak bolesnika koji su odgovorili na liječenje uz pripadajući 95%-tni interval pouzdanosti (CI).

[‡] Za analizu prema prognostičkim faktorima, neuspjeli virološki odgovori preneseni su za postotak < 400 i 50 kopija/ml. Što se tiče srednje vrijednosti promjene broja CD4 stanica, od neuspjelog virološkog odgovora preneseni su početni nalazi.

[§] Indeks genotipske osjetljivosti (GSS) definiran je kao udio broja peroralnih ART-a obuhvaćenih optimiziranom osnovnom terapijom (OBT-om) na koje je izolat virusa pojedinog bolesnika iskazao genotipsku osjetljivost na temelju genotipskog testa rezistencije. Enfuvirtid primijenjen kao dio OBT-a u bolesnika koji ga prije nisu primali računao se kao jedan aktivan lijek u sklopu OBT-a. Slično tomu, darunavir primijenjen kao dio OBT-a u bolesnika koji ga prije nisu primali računao se kao jedan aktivan lijek u sklopu OBT-a.

Virološki odgovor na raltegravir od < 50 HIV-RNK kopija/ml (primjena pristupa "prerani prekid = neuspjelo liječenje") postignut je u 61,7% bolesnika nakon 16 tjedana, u 62,1% bolesnika nakon 48 tjedana i u 57,9% bolesnika nakon 96 tjedana liječenja. U nekih je bolesnika između 16. i 96. tjedna došlo do ponovnog porasta virusnog opterećenja. Faktori povezani s neuspješnim odgovorom na liječenje uključuju visoko virusno opterećenje na početku liječenja i OBT u koju nije uključen najmanje jedan potentni aktivni lijek.

Prelazak na raltegravir

Ispitivanja SWITCHMRK 1 i 2 (Protokoli 032 i 033) provedena su u bolesnika inficiranih HIV-om koji su primali supresivnu terapiju (na probiru < 50 HIV-RNK kopija/ml; stabilni režim > 3 mjeseca) lopinavirom 200 mg (+) ritonaviro 50 mg, 2 tablete dvaput na dan, uz najmanje dva nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze. Bolesnici su u omjeru 1:1 randomizirani u skupinu koja je nastavila primati lopinavir (+) ritonavir, 2 tablete dvaput na dan (n=174 odnosno n=178), ili u skupinu u kojoj je lopinavir (+) ritonavir zamijenjen raltegraviro 400 mg dvaput na dan (n=174 odnosno n=176). Bolesnici koji nisu odgovorili na prethodno liječenje nisu bili isključeni iz ispitivanja, a broj prethodno primljenih antiretrovirusnih terapija nije bio ograničen.

Ova su ispitivanja obustavljena nakon primarne analize djelotvornosti u 24. tjednu jer nije dokazana neinferiornost raltegravira naspram lopinavir (+) ritonavir. U oba je ispitivanja supresija HIV-RNK u 24. tjednu održana na manje od 50 kopija/ml u 84,4% bolesnika u skupini koja je primala raltegravir

naspram 90,6% bolesnika u skupini koja je primala lopinavir (+) ritonavir ("prerani prekid = neuspjelo liječenje"). Vidjeti dio 4.4 za informacije o potrebi da se raltegravir primjenjuje s još jednim aktivnim lijekom.

Odrasli bolesnici koji prethodno nisu liječeni

U ispitivanju STARTMRK (multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivnim lijekom-komparatorom kontrolirano ispitivanje) ocjenjivali su se sigurnost i antiretrovirusna aktivnost raltegravira u dozi od 400 mg dvaput na dan naspram efavirenta u dozi od 600 mg primijenjenog navečer prije spavanja, u kombinaciji s emtricitabinom (+) tenofovirom u bolesnika s HIV infekcijom i > 5000 HIV-RNK kopija/ml koji prethodno nisu bili liječeni. Randomizacija je bila stratificirana probirom na temelju razine HIV-RNK ($\leq 50\,000$ kopija/ml i > 50 000 kopija/ml) i statusa hepatitisa B ili C (pozitivan ili negativan).

Demografska obilježja (spol, dob i rasa) i početne karakteristike bolesnika u skupini koja je primala raltegravir 400 mg dvaput na dan bili su usporedivi s onima u bolesnika koji su primali efavirent u dozi od 600 mg navečer prije spavanja.

Rezultati analiza nakon 48 i 240 tjedana

Što se tiče primarnog ishoda djelotvornosti, udio (%) bolesnika u kojih je u 48. tjednu postignuta koncentracija < 50 HIV-RNK kopija/ml iznosio je 241/280 (86,1%) u skupini koja je primala raltegravir i 230/281 (81,9%) u skupini koja je primala efavirent. Razlika u odgovoru na liječenje (raltegravir-efavirent) iznosila je 4,2% uz pripadajući 95%-tni CI od (-1,3; 10,3), što pokazuje da raltegravir nije inferioran efavirentu (p-vrijednost za neinferiornost < 0,001). U 240. tjednu razlika u odgovoru na liječenje (raltegravir-efavirent) iznosila je 9,5%, uz pripadajući 95%-tni CI od (1,7; 17,3). U Tablici 3 prikazani su ishodi (48. i 240. tjedna) liječenih bolesnika koji su primali preporučenu dozu raltegravira od 400 mg dvaput na dan u ispitivanju STARTMRK.

Tablica 3
Ishod djelotvornosti u 48. i 240. tjednu

Ispitivanje STARTMRK	48 tjedana		240 tjedana	
	Raltegravir 400 mg dvaput na dan (N=281)	Efavirent 600 mg navečer prije spavanja (N=282)	Raltegravir 400 mg dvaput na dan (N=281)	Efavirent 600 mg navečer prije spavanja (N=282)
Postotak s < 50 HIV-RNK kopija/ml (95% CI)				
Svi bolesnici [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Početne karakteristike*				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100\,000$ kopija/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 i ≤ 200 stanica/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 stanica/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Podtip virusa skupine B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Podtipovi virusa osim skupine B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)

Ispitivanje STARTMRK	48 tjedana		240 tjedana	
	Raltegravir 400 mg dvaput na dan (N=281)	Efavirenz 600 mg navečer prije spavanja (N=282)	Raltegravir 400 mg dvaput na dan (N=281)	Efavirenz 600 mg navečer prije spavanja (N=282)
Srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica (95% CI), stanica/mm³				
Svi bolesnici [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Početne karakteristike [‡]				
HIV-RNK > 100 000 kopija/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopija/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	297 (251, 337)
Broj CD4 stanica ≤ 50 stanica/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	304 (242, 386)
> 50 i	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 stanica/mm ³				
> 200 stanica/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	359 (321, 395)	316 (272, 359)
Podtip virusa skupine B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	360 (340, 414)	303 (272, 333)
Podtipovi virusa osim skupine B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	352 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] "Prerani prekid = neuspjelo liječenje": bolesnici koji su prerano prekinuli liječenje zbog toga se trenutka smatraju neuspješno liječenima. Prijavljen je postotak bolesnika koji su odgovorili na liječenje uz pripadajući 95%-tni interval pouzdanosti (CI).

[‡] Za analizu prema prognostičkim faktorima, neuspjeli virološki odgovori preneseni su za postotak < 50 i 400 kopija/ml. Za srednje vrijednosti promjene broja CD4 stanica, kod neuspješnog virološkog odgovora preneseni su početni nalazi.

Napomene: Analiza se temelji na svim dostupnim podacima.
Raltegravir i efavirenz primjenjivali su se s emtricitabinom (+) tenofovirom.

Pedijatrijska populacija

DUTREBIS se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 6 godina niti u bolesnika tjelesne težine manje od 30 kg jer se u toj populaciji bolesnika doziranje treba odrediti na temelju tjelesne težine (vidjeti dio 5.2).

IMPAACT P1066 je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze I/II u kojem se ispituje farmakokinetički profil, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost raltegravira u djece inficirane HIV-om. U ispitivanje je uključeno 126 prethodno nježno liječene djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina. Bolesnici su stratificirani prema dobi, tako da su najprije uključivani adolescenti, a zatim sukcesivno mlađa djeca. Bolesnici su primali lijek ili u obliku tablete od 400 mg (u dobi od 6 do 18 godina) ili u obliku tablete za žvakanje (u dobi od 2 do manje od 12 godina). Raltegravir se primjenjivao s optimiziranom osnovnom terapijom.

Početna faza utvrđivanja doze uključivala je intenzivnu farmakokinetičku procjenu. Odabir doze temeljen je na postizanju slične izloženosti raltegraviru u plazmi i najniže koncentracije lijeka kao u odraslima na prihvatljivoj kratkoročnoj sigurnosti. Nakon odabira doze uključeni su dodatni bolesnici kako bi se procijenila dugoročna sigurnost, podnošljivost i djelotvornost. Od 126 bolesnika, 96 ih je primalo preporučenu dozu raltegravira (vidjeti dio 4.2).

Tablica 4
Početne karakteristike bolesnika i ishodi djelotvornosti u 24. i 48. tjednu iz ispitivanja
IMPAACT P1066 (bolesnici u dobi od 2 do 18 godina)

Parametar	Populacija koja je primala konačnu dozu	
	N=96	
Demografski podaci		
Dob (godine), medijan [raspon]	13 [2-18]	
Muški spol	49%	
Rasa		
Bijelci	34%	
Crnci	59%	
Početne karakteristike		
HIV-1 RNK u plazmi (log ₁₀ kopija/ml), srednja vrijednost [raspon]	4,3 [2,7- 6]	
Broj CD4 stanica (stanica/mm ³), medijan [raspon]	481 [0-2501]	
Postotak CD4 stanica, medijan [raspon]	23,3% [0-44]	
HIV-1 RNK > 100 000 kopija/ml	8%	
CDC HIV kategorija B ili C	59%	
Prethodna primjena ART-a, prema skupinama		
NNRTI	7%	
IP	83%	
Odgovor	24. tjedan	48. tjedan
Postigli smanjenje HIV-RNK za ≥ 1 log ₁₀ od početnih vrijednosti ili < 400 kopija/ml	72%	79%
Postigli < 50 HIV-RNK kopija/ml	54%	57%
Srednja vrijednost porasta broja CD4 stanica (%) u odnosu na početne vrijednosti	119 stanica/mm ³ (3,8%)	156 stanica/mm ³ (4,6%)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Usporedna bioraspoloživost DUTREBIS tableta s fiksnom kombinacijom doza (150 mg lamivudina/300 mg raltegravira) ocijenjena je u odnosu na pojedinačne komponente primijenjene istodobno (150 mg lamivudina i 400 mg raltegravira) u 108 zdravih ispitanika. Lamivudin u tableti s fiksnom kombinacijom doza bio je bioekvivalentan lamivudinu (pojedinačnom lijeku) primijenjenom samostalno. Raltegravir u tableti s fiksnom kombinacijom doza nije bio bioekvivalentan s obzirom na C₁₂; međutim, na temelju farmakokinetičko-farmakodinamičkog modeliranja, ne očekuju se klinički značajne razlike u izloženosti raltegraviru nakon primjene tablete s fiksnom kombinacijom doza u odnosu na primjenu raltegravira samostalno.

Apsorpcija

Nakon primjene lijeka DUTREBIS natašte, raltegravir se apsorbira uz $t_{\max}$ od približno 1 sata. To je nešto brže nego kod formulacije raltegravira s poloksamerom, kod koje $t_{\max}$ iznosi približno 3 sata. Bioraspoloživost komponente raltegravira u lijeku DUTREBIS nakon primjene natašte iznosi približno 60%, što je više od bioraspoloživosti raltegravira u formulaciji s poloksamerom i objašnjava razliku u dozi raltegravira. Nakon što se apsorbiraju, distribucija, metabolizam i izlučivanje lamivudina i raltegravira slični su kao nakon samostalne primjene referentnih komponenata, kako je opisano u nastavku.

Lamivudin se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a bioraspoloživost peroralno primijenjenog lamivudina u odraslih obično je između 80 i 85%. Nakon peroralne primjene, srednja vrijednost vremena ($t_{\max}$) do postizanja maksimalne serumske koncentracije ($C_{\max}$) iznosi oko jedan sat. Na temelju podataka iz ispitivanja u zdravih dobrovoljaca, pri terapijskoj dozi od 150 mg dvaput na dan, srednja vrijednost (CV) u stanju dinamičke ravnoteže $C_{\max}$ i $C_{\min}$ lamivudina u plazmi iznose 1,2 µg/ml (24%), odnosno 0,09 µg/ml (27%). Srednja vrijednost (CV) AUC-a tijekom intervala doziranja od 12 sati je 4,7 µg•h/ml (18%). Pri terapijskoj dozi od 300 mg jedanput na dan, srednja vrijednost (CV) u stanju dinamičke ravnoteže $C_{\max}$ iznosi 2,0 µg/ml (26%), $C_{\min}$ iznosi 0,04 µg/ml (34%), a 24-satni AUC 8,9 µg•h/ml (21%).

Istodobna primjena zidovudina s lamivudinom dovodi do 13% veće izloženosti zidovudinu i porasta vršnih vrijednosti u plazmi za 28%. Budući da se smatra da to nije značajno za sigurnost bolesnika, nije potrebno prilagođavati dozu.

Kako je pokazano u zdravih dobrovoljaca koji su primili jednokratnu peroralnu dozu raltegravira natašte, AUC i $C_{\max}$ raltegravira povećavaju se proporcionalno dozi u rasponu doza od 100 mg do 1600 mg. Proporcionalno dozi povećava se i C_{12h} raltegravira u rasponu doza od 100 mg do 800 mg, dok je u rasponu doza od 100 mg do 1600 mg taj porast nešto manji od proporcionalnog. Proporcionalnost doza nije utvrđena u bolesnika.

Primjenom raltegravira dvaput na dan farmakokinetičko stanje dinamičke ravnoteže postiže se brzo, približno unutar prva 2 dana primjene. Kumulacija u AUC i $C_{\max}$ je mala ili je nema, a opažena je neznatna kumulacija u C_{12h} .

Općenito, opažena je značajna varijabilnost u farmakokinetici raltegravira. Za C_{12h} opaženo u ispitivanjima BENCHMRK 1 i 2 koeficijent varijacije (CV) za interindividualnu varijabilnost iznosio je 212%, dok je CV za intraindividualnu varijabilnost iznosio 122%. Uzroci varijabilnosti u ispitivanju BENCHMRK mogu uključivati razlike u istodobnoj primjeni s hranom i drugim lijekovima. Općenito, rezultati kliničkih farmakoloških ispitivanja lijeka DUTREBIS ukazuju na sličnu izloženost lijeku kao i pri primjeni njegovih pojedinačnih komponenti lamivudina i raltegravira, uključujući sličnu varijabilnost C_{12h} i $C_{\max}$ raltegravira. Farmakokinetička svojstva, primjenjena na posebnim populacijama te interakcije između lijekova za svaku pojedinačnu komponentu (lamivudin i raltegravir) odnose se i na DUTREBIS.

U otvorenom, randomiziranom, ukriženom ispitivanju primjene jedne doze, provedenom u dva razdoblja, ocjenjivao se utjecaj obroka s visokim udjelom masti na DUTREBIS u 20 zdravih ispitanika i ispitanica. Uz DUTREBIS su i nakon primjene uz obrok i nakon primjene natašte primijećene slične vrijednosti AUC-a te nešto niže vrijednosti $C_{\max}$ (23% niže za raltegravir i 21% niže za lamivudin). Osim toga, primijećene su i više vrijednosti C_{12h} (20% više za raltegravir i 53% više za lamivudin). Te se promjene ne smatraju klinički značajnima, stoga se DUTREBIS može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Distribucija

U ispitivanjima intravenske primjene lamivudina, srednja vrijednost volumena raspodjele iznosila je 1,3 l/kg. Opaženi poluvijek eliminacije iznosi 5 do 7 sati. Srednja vrijednost sistemskog klirensa lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pretežno bubrežnim klirensom (> 70%) putem sustava organskih kationskih prijenosnika.

U terapijskom rasponu doza, lamivudin ima linearnu farmakokinetiku i slabo se veže za albumin, glavni protein u plazmi (<16 % - 36% za serumski albumin u ispitivanjima *in vitro*).

Ograničeni podaci pokazuju da lamivudin prolazi u središnji živčani sustav i ulazi u cerebrospinalnu tekućinu. Srednji omjer koncentracija lamivudina u cerebrospinalnoj tekućini i serumu 2 do 4 sata nakon peroralne primjene iznosi oko 0,12. Nije poznat pravi razmjer prolaska niti povezanost s kliničkom djelotvornošću.

Oko 83% raltegravira veže se za proteine u ljudskoj plazmi pri rasponu koncentracija od 2 do 10 μ M. Raltegravir s lakoćom prolazi kroz placentu štakorica, ali ne prolazi u značajnijoj mjeri u mozak.

U dva ispitivanja u bolesnika inficiranih virusom HIV-1 koji su primali raltegravir u dozi od 400 mg, dvaput na dan, raltegravir je detektiran u cerebrospinalnoj tekućini. U prvom ispitivanju (n=18) medijan koncentracije u cerebrospinalnoj tekućini iznosio je 5,8% (raspon od 1 do 53,5%) odgovarajuće koncentracije u plazmi. U drugom je ispitivanju (n=16) medijan koncentracije u cerebrospinalnoj tekućini iznosio 3% (raspon od 1 do 61%) odgovarajuće koncentracije u plazmi. Ti proporcionalni medijani približno su 3 do 6 puta niži od slobodne frakcije raltegravira u plazmi.

Biotransformacija i izlučivanje

Aktivni oblik, unutarstanični lamivudin trifosfat, ima produljeni poluvijek u stanici (16 do 19 sati) u usporedbi s poluvijekom lamivudina u plazmi (5 do 7 sati).

Lamivudin se pretežno izlučuje putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Vjerojatnost metaboličke interakcije lamivudina s drugim lijekovima je mala zbog malog opsega metabolizma u jetri (5-10%) i slabog vezivanja za proteine plazme.

Ispitivanja u bolesnika s oštećenjem bubrega pokazuju da poremećaj funkcije bubrega utječe na eliminaciju lamivudina. DUTREBIS se ne smije primjenjivati u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Interakcija s trimetoprimom, sastojkom kotrimoksazola, uzrokuje 40%-tni porast izloženosti lamivudinu pri terapijskim dozama. To ne zahtijeva prilagođavanje doze ako bolesnik istodobno nema oštećenu funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.5 i 4.2). Potrebno je pažljivo procijeniti primjenu kotrimoksazola istodobno s lamivudinom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Prividan poluvijek raltegravira je oko 9 sati, s kraćim poluvijekom alfa faze (1 sat) koja sačinjava veći dio AUC-a. Nakon peroralne primjene doze raltegravira označenog radioizotopom oko 51% doze izlučilo se fecesom, a oko 32% urinom. U fecesu je prisutan samo raltegravir, a njegov je veći dio vjerojatno nastao hidrolizom raltegravir-glukuronida izlučenog u žuči, kao što je opaženo u nekliničkim istraživanjima na životinjama. U urinu su bila prisutna dva spoja, raltegravir i raltegravir-glukuronid. Raltegravir je predstavljao oko 9%, a raltegravir-glukuronid oko 23% doze. Glavni cirkulirajući spoj bio je raltegravir koji je činio oko 70% ukupne radioaktivnosti. Preostali dio radioaktivnosti u plazmi činio je raltegravir-glukuronid. Ispitivanja sa selektivnim kemijskim inhibitorima izoformi i UDP-glukuronoziltransferazama (UGT) koje eksprimira cDNK pokazala su da je UGT1A1 glavni enzim odgovoran za stvaranje raltegravir-glukuronida. Ovi podaci ukazuju na to da je glavni mehanizam klirensa raltegravira u ljudi glukuronidacija posredovana UGT1A1 enzimom.

Polimorfizam UGT1A1

Usporedba ispitanika koji su primali raltegravir, od kojih je 30 imalo genotip *28/*28, a 27 genotip divljeg tipa pokazala je da geometrijska srednja vrijednost omjera (90% CI) AUC-a iznosi 1,41 (0,96; 2,09), a geometrijska srednja vrijednost omjera C_{12h} 1,91 (1,43; 2,55). Smatra se da nije potrebno prilagođavati dozu lijeka u bolesnika sa smanjenom aktivnošću UGT1A1 enzima zbog genetskog polimorfizma.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima nije ispitivana farmakokinetika lijeka DUTREBIS u populaciji pedijatrijskih bolesnika. DUTREBIS se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 6 godina niti u bolesnika tjelesne težine manje od 20 kg jer se u toj populaciji bolesnika doziranje treba odrediti na temelju tjelesne težine.

Režim doziranja lamivudina kao komponente lijeka DUTREBIS u pedijatrijskoj populaciji isti je kao režim doziranja kod samostalne primjene (EPIVIR).

Dokazano je da raltegravir u DUTREBIS (300 mg raltegravira) tableti s fiksnom kombinacijom doza nije bio bioekvivalentan s obzirom na C_{12} ; međutim, na temelju farmakokinetičko-farmakodinamičkog modeliranja, ne očekuju se klinički značajne razlike u izloženosti raltegraviru. Na temelju modeliranja i simulacije farmakokinetičkih podataka raltegravira u odraslih, projicirana farmakokinetika raltegravira, kao komponente lijeka DUTREBIS, u djece rezultira razinama izloženosti za koje je prethodno dokazano da su sigurne i djelotvorne u odraslih.

Nije utvrđena farmakokinetika lijeka DUTREBIS u djece mlađe od 6 godina.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS prema dobi. Farmakokinetika lamivudina nakon primjene u bolesnika starijih od 65 godina nije ispitivana; međutim, dob nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetiku raltegravira u ispitanom rasponu dobi (od 19 do 71 godine uz nekoliko (8) ispitanika starijih od 65 godina).

Spol, rasa i indeks tjelesne mase

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS na temelju spola, rase ili indeksa tjelesne mase. Nije bilo klinički važnih razlika u farmakokinetici raltegravira s obzirom na spol, rasu ili indeks tjelesne mase u odraslih.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije provedeno ispitivanje lijeka DUTREBIS u ispitanika s insuficijencijom bubrega. Preporuke se temelje na dostupnim podacima o primjeni pojedinačnih komponenti. DUTREBIS se ne smije davati bolesnicima s klirensom kreatinina od <50 ml/min. Potrebno je pratiti funkciju bubrega u bolesnika u kojih je vjerojatnije smanjenje funkcije bubrega. Ako klirens kreatinina padne na <50 ml/min, DUTREBIS se mora zamijeniti režimom liječenja njegovim pojedinačnim komponentama (lamivudinom i raltegravirom). Za upute o doziranju, pročitajte Sažetke opisa svojstva lijeka pojedinačnih komponenti lijeka DUTREBIS. Budući da nije poznato u kojoj se mjeri DUTREBIS može ukloniti dijalizom, treba izbjegavati doziranje lijeka prije dijalize (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetička svojstva lamivudina određena su u maloj skupini odraslih osoba s HIV-1 infekcijom i oštećenom funkcijom bubrega.

Izloženost (AUC_{∞}), C_{max} i poluvijek povećavali su se sa smanjenjem funkcije bubrega (izraženim klirensom kreatinina). Prividan ukupni klirens lamivudina nakon peroralne primjene (Cl/F) smanjivao se sa smanjenjem klirensa kreatinina. Funkcija bubrega nije značajno utjecala na t_{max} .

Klirens nepromijenjenog lijeka putem bubrega nije je važan put eliminacije raltegravira. Ispitivanje farmakokinetike raltegravira provedeno je u odraslih bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega. Osim toga, insuficijencija bubrega je ocijenjena u objedinjenoj farmakokinetičkoj analizi. U odraslih nije bilo klinički značajne razlike u farmakokinetici lijeka između bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega i zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije jetre

Nije provedeno ispitivanje lijeka DUTREBIS u ispitanika s insuficijencijom jetre. Preporuke se temelje na dostupnim podacima o primjeni pojedinačnih komponenti. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka DUTREBIS u bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre.

Farmakokinetička svojstva lamivudina određena su u odraslih osoba s oštećenom funkcijom jetre. Budući da je utvrđeno da smanjena jetrena funkcija ne utječe na farmakokinetičke parametre, nije potrebno prilagođavati dozu lamivudina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost lamivudina u prisutnosti dekompenzirane bolesti jetre.

Primarni put eliminacije raltegravira je glukuronidacija u jetri. U odraslih nisu zabilježene klinički značajne razlike u farmakokinetici lijeka između bolesnika s umjerenom insuficijencijom jetre i zdravih ispitanika. Učinak teške insuficijencije jetre na farmakokinetiku raltegravira nije ispitan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Farmakokinetika u trudnoći

Nakon peroralne primjene farmakokinetika lamivudina u kasnoj trudnoći bila je slična kao i u žena koje nisu bile trudne.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja lijeka DUTREBIS na životinjama. Podaci u nastavku temelje se na rezultatima zasebnih ispitivanja pojedinačnih komponenti lijeka DUTREBIS (lamivudina i raltegravira).

U toksikološkim ispitivanjima na životinjama lamivudin primijenjen u visokim dozama nije uzrokovao oštećenja niti jednog važnijeg organa. Pri najvišim dozama primijećen je manji učinak na pokazatelje funkcije jetre i bubrega uz povremeno smanjenje težine jetre. Zabilježeni klinički značajni učinci bili su smanjenje broja eritrocita i neutropenija.

Neklinička toksikološka istraživanja raltegravira, uključujući konvencionalna ispitivanja sigurnosti i farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, razvojne toksičnosti i juvenilne toksičnosti provedena su na miševima, štakorima, psima i kunićima. Učinci lijeka pri razinama izloženosti dovoljno višima od kliničkih razina izloženosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Mutagenost

Lamivudin se u bakterijskim testovima nije pokazao mutagenim, ali je kao i mnogi drugi analozi nukleozida pokazao aktivnost u citogenetskom testu *in vitro* te u testu na mišjem limfomu. Lamivudin nije bio genotoksičan u ispitivanjima *in vivo*, pri dozama kojima se postižu koncentracije u plazmi 40 do 50 puta više od predviđenih koncentracija u plazmi kod kliničke primjene. Budući da se mutagena aktivnost lamivudina *in vitro* nije mogla potvrditi testovima *in vivo*, zaključeno je da lamivudin ne bi trebao predstavljati genotoksični rizik za bolesnike koji se liječe.

U ispitivanjima transplacentalne genotoksičnosti na majmunima uspoređivala se primjena samog zidovudina i zidovudina u kombinaciji s lamivudinom pri razinama izloženosti ekvivalentnima izloženosti u ljudi. Ispitivanje je pokazalo da je u fetusa koji su bili izloženi kombinaciji lijekova *in utero* došlo do opsežnije ugradnje DNK analoga nukleozida u više fetalnih organa te do većeg skraćivanja telomera nego u onih koji su bili izloženi samo zidovudinu. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

U *in vitro* testovima mutageneze na mikroorganizmima (Amesov test), *in vitro* testovima alkalne elucije radi utvrđivanja oštećenja DNK u *in vitro* i *in vivo* istraživanjima kromosomskih aberacija nisu otkriveni znakovi mutagenosti ili genotoksičnosti raltegravira.

Karcinogenost

Rezultati dugoročnih ispitivanja karcinogenosti lamivudina na štakorima i miševima nisu pokazali karcinogeni potencijal koji bi bio relevantan za ljude.

U istraživanju karcinogenosti na miševima nije utvrđen kancerogeni potencijal raltegravira. Pri najvišoj dozi od 400 mg/kg/dan kod ženki i 250 mg/kg/dan kod mužjaka, sustavna izloženost bila je slična onoj koja se postiže pri kliničkoj dozi od 400 mg dvaput na dan. Kod štakora su utvrđeni tumori (planocelularni karcinom) nosa/nazofarinksa, i to pri primjeni doza od 300 i 600 mg/kg/dan kod ženki te 300 mg/kg na dan kod mužjaka. Te su novotvorine mogle nastati zbog aspiracije i/ili lokalnog nakupljanja lijeka na sluznici nosa/nazofarinksa tijekom izravne primjene lijeka putem sonde i posljedice kronične iritacije i upale. Ovi nalazi najvjerojatnije imaju ograničeni značaj za kliničku primjenu. Pri primjeni najviše doze koja ne uzrokuje štetne učinke (NOAEL) sustavna izloženost bila je slična onoj koja se postiže kliničkom dozom od 400 mg dvaput na dan. Standardna ispitivanja genotoksičnosti radi procjene mutagenosti i klastogenosti bila su negativna.

Razvojna toksičnost

U istraživanjima razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima raltegravir se nije pokazao teratogenim. Zapažen je neznatan porast incidencije prekobrojnih rebara kod mladunčadi štakora kada je izloženost ženke raltegraviru bila približno 4,4 puta veća od izloženosti u ljudi pri dozi od 400 mg dvaput na dan izračunate na temelju AUC_{0-24h}. Pri razini izloženosti 3,4 puta većoj od izloženosti u ljudi pri primjeni doze od 400 mg dvaput na dan izračunate na temelju AUC_{0-24h} (vidjeti dio 4.6) nisu zapaženi učinci na razvoj. Slični učinci nisu zapaženi na kunićima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hipromeloza 2910
karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
silicijev dioksid, koloidni
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična

Film ovojnice

hipromeloza
laktoza hidrat
triacetin
željezov oksid, žuti
boja Indigo Carmine (E132) Aluminium Lake
titanijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja lijeka iznosi 20 dana, na temperaturi ispod 30°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Uvjeti čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka navedeni su u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sigurnosnim zatvaračem (HDPE) za djecu i zalijepljenom zaštitnom folijom.
Veličina pakiranja: 1 boca sa 60 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/995/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom na to, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNOST I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmom obložene tablete
lamivudin/raltegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lamivudina i 300 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvaća djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/995/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

DUTREBIS

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica boce

1. NAZIV LIJEKA

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmom obložene tablete
lamivudin/raltegravir

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lamivudina i 300 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD + logo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/995/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmom obložene tablete lamivudin/raltegravir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ako ste roditelj djeteta koje uzima lijek DUTREBIS, pažljivo pročitajte cijelu uputu zajedno s djetetom.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je DUTREBIS i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati DUTREBIS
3. Kako uzimati DUTREBIS
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati DUTREBIS
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je DUTREBIS i za što se koristi

Što je DUTREBIS

DUTREBIS je antiretrovirusni lijek koji se koristi za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV). Sadrži djelatne tvari lamivudin i raltegravir:

- Lamivudin pripada skupini lijekova koji se zovu nukleozidni analozi inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI)
- Raltegravir pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori prijenosa lanca HIV integraze.

Za što se koristi DUTREBIS

DUTREBIS se koristi za liječenje HIV-a (virusa humane imunodeficijencije). HIV je virus koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA).

DUTREBIS se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV infekcije u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 godina i starijih i tjelesne težine najmanje 30 kg. Liječnik Vam je propisao DUTREBIS kako bi Vam pomogao držati HIV infekciju pod kontrolom.

Kako djeluje DUTREBIS

Kada se primjenjuje s drugim lijekovima, DUTREBIS može:

- smanjiti količinu HIV-a u krvi (ta se količina naziva "virusno opterećenje")
- povećati broj CD4 stanica (vrste bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu u održavanju zdravog imunološkog sustava kako bi se mogao boriti protiv infekcije).

Smanjenjem količine HIV-a u krvi može se poboljšati funkcioniranje Vašeg imunološkog sustava. To znači da se tijelo može bolje boriti s infekcijom.

DUTREBIS također pomaže zaustaviti stvaranje enzima koji se zove "HIV integraza". Taj je enzim potreban virusu HIV-a da bi se mogao umnažati.

DUTREBIS neće izliječiti HIV infekciju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati DUTREBIS

Nemojte uzimati DUTREBIS:

- ako ste alergični na lamivudin, raltegravir ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete DUTREBIS.

Upozorenja i mjere opreza

Zapamtite da DUTREBIS neće izliječiti HIV infekciju. To znači da i dalje možete obolijevati od infekcija ili drugih bolesti povezanih s HIV-om ako ne uzimate DUTREBIS prema uputama svog liječnika.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete DUTREBIS:

- ako ste imali depresiju ili neku psihijatrijsku bolest. U nekih bolesnika koji su uzimali raltegravir (jedan od lijekova koje DUTREBIS sadrži) bila je prijavljena depresija uključujući misli o samoubojstvu i samoubilačko ponašanje, osobito u bolesnika koji su ranije imali depresiju ili psihijatrijsku bolest.
- ako imate tegoba s bubrežima. Vaš liječnik će možda odlučiti promijeniti dozirani lijek tako što će Vam lijekove sadržane u lijeku DUTREBIS davati odvojeno.
- ako ste ranije imali tegoba s jetrom, uključujući hepatitis B ili C. Liječnik će možda procijeniti težinu bolesti jetre prije nego odluči možete li uzimati ovaj lijek. Nemojte prestati uzimati DUTREBIS ako se o tome prethodno niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete DUTREBIS.

Prijenos HIV-a drugim osobama

HIV infekcija prenosi se kontaktom sa zaraženom krvlju ili spolnim kontaktom s osobom zaraženom HIV-om. HIV možete prenijeti čak i dok uzimate ovaj lijek, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite terapije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe.

Obratite pažnju na nuspojave

DUTREBIS može uzrokovati neke nuspojave o kojima trebate razgovarati sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom. Pogledajte dio 4. za više informacija o nuspojavama.

Kožne tegobe

Odmah se javite liječniku ako dobijete osip. U nekih bolesnika koji su uzimali raltegravir (jedan od lijekova koje DUTREBIS sadrži) prijavljeni su slučajevi teških i po život opasnih kožnih i alergijskih reakcija.

Mišićne tegobe

Ako tijekom uzimanja ovog lijeka osjetite bol, osjetljivost ili slabost u mišićima nepoznatog uzroka, odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Infekcije

Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji simptom infekcije, primjerice:

- vrućicu i/ili opće loše osjećanje.

U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom koji su već imali oportunističke infekcije mogu se ubrzo nakon početka liječenja HIV-a pojaviti znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija. Vjeruje se da su ti simptomi posljedica poboljšanog imunološkog odgovora koji omogućuje da se tijelo bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.

Osim oportunističkih infekcija, nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije mogu nastupiti i autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja.

Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput:

- slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost.

Laktacidoza

U nekih ljudi koji uzimaju DUTREBIS ili slične lijekove može se razviti nuspojava koja se zove "laktacidoza", a prati je oticanje jetre. Laktacidozu uzrokuje nakupljanje mliječne kiseline u tijelu. Laktacidoza je rijetka (može se javiti u do 1 na 1000 osoba), a ako se pojavi, to je obično nakon nekoliko mjeseci liječenja. Može biti opasna po život i uzrokovati zatajenje unutarnjih organa.

- Veća je vjerojatnost da će se laktacidoza razviti u osoba koje imaju tegobe s jetrom ili u osoba koje imaju znatno prekomjernu tjelesnu težinu, osobito u žena.

Tijekom liječenja Vaš liječnik će provjeravati pojavu znakova laktacidoze.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova laktacidoze ili bilo koje druge simptome koji Vas zabrinjavaju:

- duboko, ubrzano i otežano disanje, omamljenost, utrnulost ili slabost u rukama ili nogama, mučninu, povraćanje, bol u trbuhu.

Tegobe s kostima

U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu terapiju za HIV može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (propadanje koštanog tkiva zbog prestanka opskrbe kosti krvlju). Vjerojatnost za to mogla bi biti veća u slučaju dugotrajnog liječenja HIV-a, težih oštećenja imunološkog sustava, prekomjerne tjelesne težine, konzumacije alkohola ili primjene drugih lijekova koji se zovu kortikosteroidi.

Obavijestite svog liječnika ako primijetite neki od sljedećih znakova osteonekroze:

- ukočenost zglobova, bolovi u zglobovima (osobito u koliku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju.

Promjene oblika tijeka

Obratite se svom liječniku ako primijetite promjene u obliku tijela. Osobe koje uzimaju antiretrovirusne lijekove mogu primijeniti promjene u obliku tijela uzrokovane promjenama u raspodjeli masnog tkiva:

- možete izgubiti masno tkivo s nogu, ruku ili lica; masno tkivo može se početi dodatno nakupljati na trbuhu, na grudima ili oko unutarnjih organa; mogu se pojaviti masne nakupine na zatiljku (ponekad se to naziva bivojnom grbom). Još nije poznato što uzrokuje te promjene kao ni to jesu li njihovi učinci dugoročni.

U nekih osoba koje uzimaju DUTREBIS ili druge antiretrovirusne lijekove mogu se u nalazima krvnih pretraga otkriti druge promjene:

- povišene razine mliječne kiseline u krvi, što u rijetkim slučajevima može dovesti do laktacidoze; povišene razine šećera i masnoća (triglicerida i kolesterola) u krvi; rezistencija (otpornost) na inzulin (ako da ćete, ako imate šećernu bolest, možda morati promijeniti dozu inzulina kojom kontrolirate razinu šećera u krvi).

Djeca i adolescenti

DUTREBIS nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i DUTREBIS

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Razlog tome je mogućnost međudjelovanja lijeka DUTREBIS s drugim lijekovima.

DUTREBIS se ne smije uzimati sa sljedećim lijekovima. Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti:

- lijekove koji sadrže lamivudin - koriste se za liječenje HIV-a ili hepatitisa B.
- lijekove koji sadrže raltegravir ili emtricitabin - koriste se za liječenje HIV-a.
- visoke doze kotrimoksazola - koriste se za liječenje infekcija.

- trimetoprim - koristi se za liječenje infekcija.
- interferone s ribavirinom ili bez njega - koriste se za liječenje hepatitisa.
- kladribin - koristi se za liječenje leukemije vlasastih stanica.
- antacide koji sadrže aluminij i/ili magnezij - koriste se za liječenje žgaravice. Razgovarajte s liječnikom o drugim lijekovima koje možete uzimati.
- rifampicin - koristi se za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze. Rifampicin može sniziti koncentraciju raltegravira (jedan od lijekova koje DUTREBIS sadrži). Ako uzimate rifampicin liječnik će možda odlučiti promijeniti doziranje tako što će Vam lijekove sadržane u lijeku DUTREBIS davati odvojeno.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Primjena lijeka DUTREBIS u trudnoći se ne preporučuje.
- Žene zaražene HIV-om ne smiju dojit i svoju djecu jer mlijekom mogu prenijeti virus na dijete. Posavjetujte se sa svojim liječnikom o najboljem načinu prehrane za svoje dijete.

Ako ste trudni ili dojite, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako nakon uzimanja ovog lijeka osjetite omaglicu, nemojte raditi sa strojevima niti upravljati vozilom ili biciklom.

DUTREBIS filmom obložene tablete sadrže laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati DUTREBIS

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni. DUTREBIS se mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-a.

Koliko lijeka uzeti

Odrasli, djeca i adolescenti

Preporučena doza je 1 tableta dva puta na dan.

Uzimanje ovog lijeka

- Tabletu progutajte cijelu (nemojte je drobiti niti žvakati).
- Ovaj lijek se može uzimati s hranom i pićem ili bez njih.

Ako uzmete više DUTREBIS tableta nego što ste trebali

Nemojte uzeti više tableta nego što je preporučio liječnik. Ako uzmete previše tableta, javite se svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti DUTREBIS

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Ako je od propuštanja doze prošlo manje od 6 sati, tabletu morate uzeti odmah. Ako je prošlo više od 6 sati, preskočite dozu i sljedeće doze nastavite uzimati prema uobičajenom rasporedu.

Ako prestanete uzimati DUTREBIS

Važno je da DUTREBIS uzimate točno onako kako Vas je uputio liječnik. Nemojte ga prestati uzimati zbog sljedećih razloga:

- Vrlo je važno da sve lijekove za liječenje HIV-a uzimate pridržavajući se liječničkih uputa i u propisano doba dana. Time možete poboljšati djelovanje lijekova te umanjiti mogućnost da lijekovi koje uzimate postanu nedjelotvorni protiv HIV-a (to se naziva i "otpornost na lijek").
- Kada se Vaša zaliha lijeka DUTREBIS približi kraju, nabavite novu količinu od svog liječnika ili ljekarnika. Vrlo je važno da ne ostanete bez lijeka, makar i na kratko. Naime, tijekom kratkog prekida uzimanja lijeka količina virusa u krvi može se povećati. To može značiti da je virus HIV-a postao otporan na DUTREBIS i postaje ga teže liječiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

DUTREBIS sadrži dva lijeka: lamivudin i raltegravir. Nuspojave primijećene pri primjeni tih dvaju pojedinačnih lijekova sadržanih u lijeku DUTREBIS navedene su u nastavku.

Ozbiljne nuspojave

Odmah se javite liječniku ako primijetite bilo što od sljedećeg:

Ove su nuspojave manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- infekcija virusom herpesa, uključujući herpes zoster
- anemija, uključujući onu uzrokovanu niskom razinom željeza
- znakovi i simptomi infekcije ili upale
- mentalni poremećaj
- namjera da se počinu samoubojstvo ili pokušaj samoubojstva
- upala želuca
- upala jetre (hepatitis). Kada je hepatitis uzrok simptoma oni mogu uključivati: bol u trbuhu; mučninu i povraćanje; izostanak osjećaja gladi; žuticu, tj. žutu boju kože ili bjeloočnica
- zatajenje jetre (jetra prestane raditi, što može uzrokovati obilno krvarenje, oticanje i tegobe s disanjem)
- alergijski osip (uključujući crvene točkice ili mrlje, ponekad praćene mjehurićima na koži i oticanjem kože)
- određene vrste bubrežnih tegoba, uključujući stanja kod kojih bubrezi gube sposobnost uklanjanja otpadnih tvari i viška vode iz krvotoka. Nakupljanje otpadnih tvari i tekućina utječe i na druge tjelesne sustave, a to može uzrokovati komplikacije
- uzimanje većih količina lijeka od preporučenih.

Ove su nuspojave rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- laktacidozu - znakovi uključuju duboko, ubrzano i otežano disanje, omamljenost, utrnulost ili slabost u rukama i nogama, mučninu ili povraćanje, bol u trbuhu.

Odmah se javite liječniku ako primijetite neku od gore navedenih nuspojava.

Ostale nuspojave

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja; omaglica
- mučnina ili povraćanje, proljev, bol u trbuhu
- umor, nedostatak energije, poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- vrućica, opće loše osjećanje
- bol i nelagoda u mišićima, bol u zglobovima
- kašalj, nadražen nos ili curenje iz nosa

- osip, gubitak kose (alopecija)
- smanjen tek
- neuobičajeni snovi; noćne more; neuobičajeno ponašanje; osjećaj duboke tuge i bezvrijednosti
- osjećaj vrtnje
- nadutost; previše plinova u želucu ili crijevima; probavne smetnje; podrigivanje
- osip (češće se javlja kad se lijek uzima u kombinaciji s darunavirom)
- povišene vrijednosti nalaza funkcije jetre; promjene na bijelim krvnim stanicama; povišene razine masnoća u krvi (primjerice kolesterola i triglicerida); povišene vrijednosti enzima iz žlijezda slinovnica ili gušterače.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- infekcija korijena dlake; gripa; kožne infekcije uzrokovane virusom; infekcija gornjih dišnih puteva (kao što je upala nosne šupljine ili sinusa u području nosa; prehlada; infekcija u limfnom čvoru (žlijezda u vratu, pazuhu ili preponama)
- bradavice
- snižen broj bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije; bol ili oštećen žlijezde (limfni čvorovi) na vratu, pazuhu i preponama
- alergijska reakcija
- pojačan tek; šećerna bolest; visoka razina šećera u krvi; prekomjerna žeđ; značajan gubitak tjelesne težine; poremećaj masnog tkiva
- osjećaj tjeskobe; osjećaj smetenosti; depresivno raspoloženje; promjene raspoloženja; napadaj panike
- gubitak pamćenja; bol u šaci zbog pritiska na živce; poremećaj pažnje; omaglica kod naglih promjena položaja tijela; promijenjen osjet okusa; povećana pospanost; nedostatak energije; zaboravljivost; migrena; smanjen osjet dodir, utrnulost ili slabost u rukama i/ili nogama; trnci; pospanost; tenzijska glavobolja; nevoljno drhtanje (tremor); loša kvaliteta sna
- smetnje vida
- zujanje, šištanje, pištanje, zvonjenje ili neki drugi neprekidni zvukovi u ušima
- lupanje srca (palpitacije); usporeno kucanje srca; ubrzani ili nepravilni otkucaji srca
- navale vrućine; povišen krvni tlak
- promukao, hrapav ili suhi glas; krvarenje iz nosa; začepljen nos
- bol u gornjem dijelu trbuha; nelagoda u području završnog dijela debelog crijeva (rektuma); zatvor; suha usta; žgaravica; bol pri gutanju; upala gušterače (pankreatitis); čir ili ranice u želucu ili gornjem dijelu crijeva; krvarenje iz čmara (anusa); osjećaj nelagode u želucu; upala debelog mesa; natečen, crven i bolan jezik
- nakupljanje masnoće u jetri
- akne; neuobičajeno opadanje ili prorjeđivanje kose; crvenilo kože; promjena u raspodjeli masnog tkiva u tijelu, što može uključivati gubitak masnog tkiva na nogama, rukama i licu i nakupljanje masti na trbuhu; pojačano znojenje; noćno znojenje; zadebljanje i svrbež kože zbog učestalog češanja; oštećenja kože; suha koža
- bol u leđima; bol u kostima/mišićima; osjetljivost ili slabost mišića; bol u vratu; bol u rukama ili nogama; upala tetiva; smanjenje količine minerala u kostima
- bubrežni kamenci; mokrenje noću; bubrežna cista
- poremećaj erekcije; povećanje dojki u muškaraca; simptomi menopauze
- osjećaj nelagode u prsima; zimica; oticanje lica; osjećaj treme; stvaranje nakupine tkiva na vratu; oticanje šaka, gležnjeva ili stopala; bol
- smanjen broj krvnih pločica (stanice koje pomažu zgrušavanju krvi) u nalazima krvnih pretraga; nalazi krvnih pretraga koji ukazuju na smanjenu funkciju bubrega; povišene vrijednosti enzima iz mišića u krvi; šećer u mokraći; crvene krvne stanice u mokraći; porast tjelesne težine; povećanje opsega struka; snižene vrijednosti bjelancevina (albumina) u krvi; produljeno vrijeme zgrušavanja krvi; smanjen broj crvenih krvnih stanica u nalazima krvnih pretraga (anemija).

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje lica, jezika ili grla, što može otežati gutanje ili disanje
- razgradnja mišićnog tkiva
- jetrene tegobe, poput žute boje kože ili bjeloočnica, otečene ili masne jetre
- povećanje razine enzima koji se zove amilaza u nalazima krvnih pretraga.

Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- nalazi krvnih pretraga koji ukazuju na zatajenje koštane srži u stvaranju novih crvenih krvnih stanica (aplazija crvenih krvnih stanica).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

- hiperaktivnost.

Tijekom liječenja raltegravinom prijavljeni su bol, osjetljivost ili slabost u mišićima.

Bolesnici s HIV-om izloženi su većem riziku od razvoja raka nego oni koji ne boluju od te bolesti. U kliničkim ispitivanjima, rak se razvio u sličnog broja bolesnika s HIV-om liječenih raltegravinom i onih liječenih drugim lijekovima protiv HIV-a.

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovom uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati DUTREBIS

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što DUTREBIS sadrži

- Djelatne tvari su lamivudin i raltegravir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg lamivudina i 300 mg raltegravira (u obliku raltegravirkalija).
- Drugi sastojci su: hipromeloza (2910), umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, silicijev dioksid (koloidni), magnezijev stearat i mikrokristalična celuloza. Osim toga, film ovojnice sadrži sljedeće pomoćne tvari: hipromelozu, laktozu hidrat, triacetin, žuti željezov oksid, boju Indigo Carmine (E132) Aluminium Lake i titanijev dioksid.

Kako DUTREBIS izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložena tableta je ovalna, zelena, s oznakom "144" na jednoj strani. Dostupna je jedna veličina pakiranja: 1 boca sa 60 tableta.

Nositelj odobrenja

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

BE/LU

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

LT

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

BG

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

HU

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

CZ

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

MT

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

DK

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

NL

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

DE

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

NO

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

EE

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

AT

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

EL

MSD A.E.B.E.E.
Τηλ: +30 210 33 97 300
dpoc_greece@merck.com

PL

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

ES

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

PT

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

FR

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

RO

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.