

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

DUTREBIS 150 mg /300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg lamivudin és 300 mg raltegravir (káliumsó formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 39,70 mg laktóz (monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Zöld, ovális tabletta, egyik oldalán „144” jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A DUTREBIS, egyéb retrovírus elleni készítményekkel kombinációban alkalmazva olyan felnőttek, serdülők és 6 éves vagy idősebb, legalább 30 kg testtömegű gyermekek humán immundeficiencia vírus-fertőzésének (HIV-1) kezelésére javallott, akik nem mutatnak vagy mutattak vírus rezisztenciát az InSTI (Integrase Strand Transfer Inhibitor) és NRTI (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor) osztályokba tartozó antivirális szerekkel szemben (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

A DUTREBIS-t egyéb aktív retrovírus elleni kezeléssel (antiretroviral therapy, ART) kombinációban kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Felnőttek, serdülők, és gyermekek (legalább 30 kg testtömegű 6-11 éves)

A javasolt adagolás naponta kétszer egy tablettát (150 mg lamivudin/300 mg raltegravir).

A raltegravir rágótabletta formájában is elérhető legalább 11 kg testtömegű gyermekek részére, illetve belsőleges szuszpenzióhoz való granulátum formájában is olyan, legalább 4 hetes csecsemők és kisgyermekek részére, akiknek a testtömege minimum 3 kg, de nem több mint 20 kg. A további adagolási információkat lásd még a rágótabletta és a belsőleges szuszpenzióhoz való granulátum alkalmazási előírásaiban.

A lamivudin szintén elérhető belsőleges szuszpenzió formájában 3 hónaposnál idősebb, 14 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek, illetve azon betegek részére, akik nem képesek lenyelni a tablettát.

A maximális adag naponta kétszer egy tablettát.

Kihagyott adag pótlása

Ha a DUTREBIS bevitelének szokásos idejét követő 6 órán belül marad ki a gyógyszer bevétele, utasítani kell a beteget, hogy mielőbb vegye be a DUTREBIS előírt adagját. Ha a gyógyszer

bevételének szokásos idejét követően több mint 6 óra telt el, a kihagyott dózist a beteg nem pótolhatja és a továbbiakban az eredeti adagolási előírást kell követnie.

Idősek

Idősek esetében korlátozott információ áll rendelkezésre a lamivudin és a raltegravir alkalmazásával kapcsolatban (lásd 5.2 pont). Ennek megfelelően az DUTREBIS-t ebben a populációban körültekintően kell alkalmazni. Mivel a lamivudin főként a vesén keresztül választódik ki, és az időseknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent vesefunkció, a vesefunkciót monitorozni kell. A vesefunkció csökkenése szükségessé teheti a DUTREBIS-ről az egyes összetevőivel (lamivudin és raltegravir) történő kezelésre történő átállást. Az adagolási útmutatás a DUTREBIS egyes összetevőire vonatkozó alkalmazási előírásban található.

Vesekárosodás

A DUTREBIS nem adható olyan betegeknek, akiknek kreatinin-clearance-e <50 ml/perc. A vesefunkciót a csökkent veseműködésre hajlamos betegeknek monitorozni kell. Ha a kreatinin-clearance 50 ml/perc alá csökken, a DUTREBIS-ről át kell állni az egyes összetevőivel történő kezelésre (lamivudin és raltegravir). Az adagolási útmutatás a DUTREBIS egyes összetevőire vonatkozó alkalmazási előírásokban található. Mivel nem ismert, hogy a DUTREBIS milyen mértékig dializálható, a dialízis előtti gyógyszeradás kerülendő (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A DUTREBIS dózis módosítása enyhe vagy közepes mértékű májkárosodás esetén nem szükséges. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a lamivudin és a raltegravir biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg. A DUTREBIS-t ezért súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek

A DUTREBIS nem adható 6 évesnél fiatalabb gyermekeknek. A 6 évesnél fiatalabb és 30 kg testtömeg alatti gyermekeknek a DUTREBIS egyes összetevőinek adagolását a testtömeg alapján kell megállapítani. Az adagolási útmutatás a DUTREBIS egyes összetevőire vonatkozó alkalmazási előírásokban található. A jelenleg rendelkezésre álló adatok az 5.1 és 5.2 pontban kerülnek bemutatásra.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A DUTREBIS tabletták étellel együtt vagy anélkül is bevehetők.

A tablettákat egészben kell lenyelni, nem szabad azokat összetörni vagy szétrágni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A DUTREBIS alkalmazása monoterápiában nem javasolt.

Depresszió

Beszámoltak depresszióról, beleértve az öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást is, főként olyan betegeknek, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepelt a kórtörténetében. A DUTREBIS alkalmazásával körültekintően kell eljárni az olyan betegeknek, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel a kórtörténetében.

Vesekárosodás

A DUTREBIS nem adható olyan betegeknek, akiknek kreatinin-clearance-e <50 ml/perc. A vesefunkciót a csökkent veseműködésre hajlamos betegeknek monitorozni kell. Ha a kreatinin-clearance 50 ml/perc alá csökken, a DUTREBIS-ről át kell állni az egyes összetevőivel történő

kezelésre (lamivudin és raltegravir) (lásd 4. pont). Az adagolási útmutatás a DUTREBIS egyes összetevőire vonatkozó alkalmazási előírásokban található.

Opportunista fertőzések

A lamivudinnal vagy más antiretrovirális gyógyszerrel kezelt betegeknél opportunista fertőzések vagy a HIV-fertőzéshez társuló egyéb szövődmények továbbra is kialakulhatnak, ezért ezeket a betegeket a HIV-vel járó betegségek kezelésében jártas orvos szoros klinikai megfigyelése alatt kell tartani.

A HIV-fertőzés átadása

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a jelenleg alkalmazott retrovírus elleni terápia nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, és nem bizonyított, hogy megakadályozza a HIV vérrel történő átvitelét másokra. Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére a nemzeti irányelvekkel összhangban óvintézkedéseket kell tenni.

Virologiai hatástalanság és rezisztencia kialakulása

Összességében a raltegravir farmakokinetikájában jelentős inter- és intra-individuális variabilitást figyeltek meg (lásd 4.5 és 5.2 pont).

A raltegravir a rezisztencia szempontjából viszonylag alacsony genetikai korlátai rendelkezik, ezért a DUTREBIS-t, amikor lehetséges, akkor mindig egy másik aktív retrovírus elleni kezeléssel együtt kell alkalmazni, hogy a virológiai hatástalanság és a rezisztencia kialakulásának lehetősége minimalizálható legyen (lásd 5.1 pont).

Pancreatitis

Ritkán előfordultak pancreatitiszes esetek lamivudinnal összefüggésben. Nem tisztázott azonban, hogy ezek az esetek az antiretrovirális kezelés vagy az alapbetegség (a HIV-fertőzés) következményei voltak-e. A DUTREBIS-kezelést azonnal le kell állítani, ha a klinikai jelek, tünetek vagy a laboratóriumi eltérések pancreatitisre utalnak.

Tejsavas acidózis

Nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NRTI), mint például a lamivudin, adása során tejsavas acidózist jelentettek, melyhez általában hepatomegalia és hepatikus steatosis társult. A korai tünetek (szimptómás hyperlactataemia) lehetnek jóindulatú emésztőszervi tünetek (hányinger, hányás, hasi fájdalom), nem specifikus rossz közérzet, étvágytalanság, fogyás, légzőszervi tünetek (gyors és/vagy nagy levegővétel) vagy idegrendszeri tünetek (beleértve a motoros gyengeséget is).

A tejsavas acidózis magas mortalitással jár, és társulhat pancreatitissel, májelégtelenséggel vagy veseelégtelenséggel.

A tejsavas acidózis általában néhány vagy több hónapos kezelés után jelentkezett.

Az NRTI-vel történő kezelést fel kell függeszteni tünetekkel járó hyperlactataemia és metabolikus/tejsavas-acidózis, progresszív hepatomegalia vagy az aminoszferáz-szintek gyors emelkedése esetén.

Az NRTI-k csak körülően adhatók (különösen túlsúlyos nőknek) hepatomegáliában vagy hepatitisben szenvedő betegeknél vagy a májbetegség és a hepatikus steatosis más ismert kockázati tényezőinek fennállása esetén (beleértve egyes gyógyszereket és az alkoholt is). A hepatitis C-vel is fertőzött, alfa-interferonnal és ribavirinnal kezelt betegek fokozott kockázatnak lehetnek kitéve.

A fokozottan veszélyeztetett betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Májkárosodás

A DUTREBIS dózismódosítása enyhe vagy közepes mértékű májkárosodás esetén nem szükséges. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a lamivudin és a raltegravir biztonságosságát és

hatásosságát nem állapították meg. Ezért a DUTREBIS-t körültekintéssel kell alkalmazni súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél már előzetesen kialakult a májműködési zavar, beleértve a krónikus hepatitiszt is, nagyobb gyakorisággal jelentkezik májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális terápia (CART) során, és ezért állapotukat a standard gyakorlatnak megfelelően kell ellenőrizni. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

Egyidejű HIV és hepatitis B vagy C vírus fertőzésben szenvedő betegek

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő, és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű mellékhatások kockázata. A hepatitis B vírussal és HIV-vel egyaránt fertőzött betegek HIV-fertőzésének optimális kezelése érdekében az orvos kövesse a HIV kezelésére vonatkozó aktuális útmutatásokat. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírásait is figyelembe kell venni. Ha a DUTREBIS-kezelést leállítják hepatitis B vírussal is fertőzött betegeknél, ajánlatos mind a májfunkciós tesztek, mind a HBV replikáció markerek időszakonkénti ellenőrzése, mivel a lamivudin megvonása a hepatitis akut exacerbációját okozhatja.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok alkalmazását, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömegindexet), az osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében jelentették. A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget tapasztalnak.

Lipodystrophia

HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia a test zsíreloszlásának megváltozásával járt (lipodystrophia). Ennek a jelenségnek a hosszú távú következményei jelenleg nem ismertek. Nem teljesen ismert a mechanizmusa sem. Feltételezik, hogy a visceralis lipomatosos, a proteáz-inhibitorok (PI-k), a lipoatrophia és a nukleozid-reverz-transzkriptáz-inhibitorok (NRTI-k) között összefüggés van. A lipodystrophia fokozott kockázatát egyedi tényezőkkel is összefüggésbe hozták, mint az idősebb kor és a gyógyszerekkel kapcsolatos tényezők, úgy mint a hosszabb időtartamú antiretrovirális kezelés és az azzal kapcsolatos anyagcsere zavarok. A klinikai ellenőrzésnek ki kell terjednie a megváltozott zsíreloszlás fizikai jeleire is. Mérlegelni kell az éhomi szérum lipidszintek és a vércukorszint mérését. A lipid-rendellenességeket a klinikai képnek megfelelően kell kezelni (lásd 4.8 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tüneteket nem okozó vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót tipikusan a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Jellegzetes példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fókális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis carinii* által okozott pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, és szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór) előfordulását szintén jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint igen változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Mitokondriális diszfunkció

In vitro és *in vivo* körülmények között egyaránt igazolást nyert, hogy a nukleozid- és nukleotid-reverz-transzkriptáz-gátlók különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV-negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid-reverz-transzkriptáz-gátló expozíciónak voltak kitéve. A legfontosabb mellékhatások a hematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és az anyagcserezavarok (hyperlactataemia,

hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek. Néhány késői neurológiai zavarról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavar). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ha egy – akár HIV negatív – gyermek *in utero* nukleozid és nukleotid-reverz-transzkriptáz-gátló expozíciónak volt kitéve, állapotát figyelemmel kell kísérni klinikai ellenőrzések és laboratóriumi vizsgálatok segítségével. Abban az esetben, ha releváns jelek vagy tünetek lehetséges mitokondriális diszfunkcióra utalnak, teljes kivizsgálásra van szükség.

Myopathia és rhabdomyolysis

Jelentettek myopathiát és rhabdomyolysist raltegravir alkalmazásakor. Azoknál a betegeknél, akik korábban myopathiában vagy rhabdomyolysisben szenvedtek, vagy akiknél jelen van bármilyen hajlamosító tényező, beleértve más szerek használatát, amelyek ezeket az állapotokat okozhatják, a DUTREBIS alkalmazásakor körültekintéssel kell eljárni (lásd 4.8 pont).

Együttadás egyéb gyógyszerekkel

A DUTREBIS nem szedhető együtt lamivudint, raltegravirt vagy emtricitabint tartalmazó más gyógyszerekkel.

A lamivudin kladribinnel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az alumínium és magnézium tartalmú antacidumokkal történő együttadás csökkent raltegravir plazmaszintet eredményezett. A DUTREBIS együttadása alumínium és/vagy magnézium tartalmú antacidumokkal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A DUTREBIS-t nem szabad együttadni rifampicinnel a raltegravir csökkent plazma koncentrációi miatt (lásd 4.5 pont); a raltegravir hatásosságára gyakorolt hatása ismeretlen. Ha a rifampicinnel történő együttadás elkerülhetetlen, a DUTREBIS-ről át kell állni az egyes összetevőivel történő kezelésre (lamivudin és raltegravir). Az adagolási útmutatás a DUTREBIS egyes összetevőire vonatkozó alkalmazási előírásokban található.

Ezen kívül a DUTREBIS és az uridin-difoszfát-glükuroniltranszferáz (UGT) 1A1 erős induktorainak együttadásánál is körültekintően kell eljárni.

Súlyos bőr- és túlérzékenységi reakciók

Súlyos, potenciálisan életveszélyes és halálos kimenetelű bőrreakciókat jelentettek olyan betegeknél, akik a raltegravirt az esetek többségében egyidejűleg szedték olyan egyéb gyógyszerekkel, melyek összefüggésbe hozhatóak ezekkel a reakciókkal. Ezek között Stevens-Johnson szindrómás esetek és toxikus epidermalis necrolýsis-es esetek is voltak. Beszámoltak túlérzékenységi reakciókról is, melyek jellemzői a kiütések, szisztémás eltérések és időnként szervi dysfunctio – beleértve a májelégtelenséget – voltak. A DUTREBIS és egyéb gyanúsítható szerek szedését azonnal abba kell hagyni, ha súlyos bőrreakciók, illetve túlérzékenységi reakciók (melyek többek között, de nem kizárólag, az alábbiakat foglalják magukba: súlyos bőrkiütés vagy lázzal, általános rossz közérzettel, fáradtsággal, izom- vagy ízületi fájdalmakkal, hólyagokkal, orális laesióval, kötőhártya-gyulladással, arc-oedemmel, hepatitisszel, eosinophiliával, angiooedemával együtt járó kiütések) okozta panaszok vagy tünetek lépnek fel. A beteg klinikai állapotát – beleértve a hepaticus aminoszterázok szintjét is – figyelemmel kell kísérni, és meg kell kezdeni a megfelelő terápiát. Ha a súlyos bőrkiütés fellépését követően a DUTREBIS vagy más gyanúsítható szerekkel történő kezelés leállítása kórházba kerül, életveszélyes reakció alakulhat ki.

Kiütések

Olyan, korábban már kezelt betegeknél, akik raltegravirt + darunavirt tartalmazó kezelésben részesültek, gyakrabban fordult elő kiütés, mint a raltegravirt darunavir nélkül vagy a darunavirt raltegravir nélkül szedő betegeknél (lásd 4.8 pont).

Laktóz

A DUTREBIS filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel a DUTREBIS lamivudint és raltegravirt tartalmaz, az ezen összetevők bármelyikénél megfigyelt interakciók a DUTREBIS alkalmazása során is előfordulhatnak. Ezen szerekkel interakciós vizsgálatokat csak felnőtteken végeztek.

A lamivudin nem metabolizálódik a CYP3A izoenzimen, így interakciója az ezen rendszer által metabolizálódó gyógyszerekkel (pl. PI-k) nem valószínű.

Az *in vitro* vizsgálatok alapján a raltegravir nem szubsztrátja a citokróm P450 (CYP) enzimeknek, nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A enzimeket, nem indukálja a CYP3A4 enzimet és nem gátolja a P-glikoprotein-mediált transzportot. Ezen adatok alapján nem várható, hogy a raltegravir hatással lenne azon gyógyszerek farmakokinetikájára, amelyek ezeknek az enzimeknek vagy a P-glikoproteinek szubsztrátjai.

A lamivudint döntően a szerves kationtranszport rendszer távolítja el a szervezetből, aktív renális kiválasztással. Egyéb gyógyszerek együttadásakor gondolni kell a kölcsönhatás lehetőségére, különösen, ha az elimináció fő útja a szerves kationtranszporttal történő aktív renális kiválasztás, mint pl. a trimetoprim esetében. Más gyógyszerek (pl. ranitidin, cimetidin) csak részben ütköznek ezzel a mechanizmussal, és nem mutattak interakciót lamivudinnal. Az NRTI-k (pl. didanozin, zidovudin) kiválasztása nem ezzel a mechanizmussal történik, és kölcsönhatásuk lamivudinnal nem valószínű.

In vitro és *in vivo* vizsgálatok alapján a raltegravir legfőképpen egy UGT1A1-mediált glükuronidációs metabolizációs folyamaton keresztül választódik ki.

Noha az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a raltegravir nem gátolja az UDP-glükuroniltranszferáz (UGT) 1A1 és 2B7 enzimeket, egy klinikai vizsgálat szerint a bilirubin glükuronidációra gyakorolt hatások alapján *in vivo* előfordulhat az UGT1A1 bizonyos mértékű gátlása. E hatás mértéke azonban valószínűleg nem eredményez klinikailag jelentős gyógyszer-gyógyszer interakciót.

A raltegravir farmakokinetikájában jelentős inter- és intra-individuális variabilitást figyeltek meg. A következő gyógyszerkölsönhatásra vonatkozó információk geometriai átlagértékeken alapulnak; az egyes betegekre vonatkozó hatást nem lehet pontosan előre jelezni.

A DUTREBIS-szel és az etravirinrel végzett interakciós vizsgálatok során a raltegravir tekintetében a raltegravir és az etravirin között nem volt klinikailag jelentős kölcsönhatás. E két szer együttadásakor dózismódosításra nincs szükség.

Trimetoprim/szulfametoxazol 160 mg/800 mg alkalmazása során 40%-kal nő a lamivudin-expozíció a trimetoprim komponens miatt. A szulfametoxazol komponens nem lép kölcsönhatásba. A DUTREBIS adagján azonban nem kell változtatni, kivéve, ha a beteg vesefunkciója beszűkül (lásd 4.2 pont). A lamivudin nem befolyásolja a trimetoprim vagy a szulfametoxazol farmakokinetikáját. Ha a DUTREBIS egyidejű adagolása indokolt, a beteget klinikailag monitorozni kell. A DUTREBIS együttadását ko-trimoxazol nagy adagjaival *Pneumocystis carinii* pneumoniában (PCP) és toxoplasmosisban kerülni kell.

A zidovudin C_{max} értékének mérsékelt emelkedését (28%) észlelték lamivudinnal történő együttadáskor, de a teljes expozíció (AUC) nem változott jelentősen. A zidovudin nem befolyásolja a lamivudin farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

A lamivudin *in vitro* gátolja a kladribin intracelluláris foszforilációját, amely klinikai körülmények között történő együttadásuk esetén a kladribin hatásvesztésének kockázatához vezethet. Egyes klinikai megfigyelések szintén alátámasztják a lamivudin és a kladribin esetleges kölcsönhatását. Ezért a lamivudin és a kladribin egyidejű alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Az interakciós vizsgálatok során a raltegravirnak nem volt klinikailag jelentős hatása az etravirin, a maravirok, a tenofovir, a hormonális fogamzásgátlók, a metadon, a midazolám vagy a boceprevir farmakokinetikájára.

Néhány vizsgálatban a raltegravir és a darunavir együttes alkalmazása mérsékelt csökkenést eredményezett a darunavir plazmakoncentrációiban. Ennek hatásmechanizmusa nem ismert. A raltegravir hatása a darunavir plazmakoncentrációira azonban nem tűnik klinikailag jelentősnek.

A DUTREBIS-t nem szabad rifampicinnel együtt alkalmazni. A rifampicin csökkenti a raltegravir plazmaszintjét, a raltegravir hatásosságára gyakorolt hatása ismeretlen. Mindazonáltal, ha a rifampicinnel történő együttadás elkerülhetetlen a DUTREBIS-ről át kell állni az egyes összetevőivel történő kezelésre (lamivudin és raltegravir). Az adagolási útmutatás a DUTREBIS egyes összetevőire vonatkozó alkalmazási előírásokban található. Mivel a raltegravir elsősorban az UGT1A1 enzim által metabolizálódik, a DUTREBIS és egyéb erős UGT1A1-induktorok együttadásakor körültekintően kell eljárni. Más erős gyógyszermetabolizáló-enzim induktorok, mint pl. a fenitoin és a fenobarbital hatása az UGT1A1 enzimre ismeretlen. A kevésbé erős induktorok (pl. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glükokortikoidok, orbáncfű, pioglitazon) alkalmazhatóak DUTREBIS-szel.

A DUTREBIS-nek az ismert erős UGT1A1-gátló gyógyszerekkel (pl. atazanavir) történő együttadása növelheti a raltegravir plazmakoncentrációját. A kevésbé potens UGT1A1-gátlók (pl. indinavir, szakvinavir) szintén megemelhetik a raltegravir plazmakoncentrációját, de az atazanavirral összehasonlítva csak kisebb mértékben. Emellett a tenofovir is növelheti a raltegravir plazmakoncentrációját, melynek a hatásmechanizmusa azonban nem ismert (lásd 1. táblázat). A klinikai vizsgálatok során a betegek jelentős hányada atazanavirt és/vagy tenofovirt használt az optimalizált háttérkezelés részeként, melyek a raltegravir plazmaszintjének növekedését okozták. Azoknál a betegeknél, akik atazanavirt és/vagy tenofovirt használtak, a biztonságossági profil általánosságban hasonló volt azon betegekéhez, akik nem használták ezeket a szereket. Ennek megfelelően a DUTREBIS dózismódosítására nincs szükség.

A DUTREBIS és a két vegyértékű fémkationokat tartalmazó antacidumok együttadása a kelátképződés miatt csökkentheti a raltegravir felszívódását, mely csökkent raltegravir plazmaszintet eredményez. Alumínium és magnézium tartalmú antacidum bevétele a raltegravir alkalmazásának időpontjától számított 6 órán belül jelentős mértékben csökkentette a raltegravir plazmaszintjét. Ezért a DUTREBIS együttadása alumínium és/vagy magnézium tartalmú antacidumokkal nem javasolt. A raltegravir és kalcium-karbonát tartalmú antacidum együttadása csökkentette a raltegravir plazmaszintjét, azonban ez az interakció nem tekinthető klinikailag jelentősnek. Ezért DUTREBIS és kalcium-karbonát tartalmú antacidumok együttadásakor nincs szükség dózismódosításra.

A DUTREBIS együttadása a gyomor pH-t növelő egyéb szerekkel (pl. omeprazol és famotidin) növelheti a raltegravir felszívódási sebességét, és emelkedett raltegravir plazmaszintet eredményezhet (lásd 1. táblázat). A III. fázisú klinikai vizsgálatokban protonpumpa gátlókat vagy H₂-antagonistákat szedő betegek alcsoportjaiban a biztonságossági profil hasonló volt azokéhoz, akik nem szedték ezeket a savcsökkentőket. Ezért protonpumpa gátlók vagy H₂ antagonisták alkalmazása esetén nem szükséges a DUTREBIS dózisének módosítása.

A DUTREBIS összetevői és az együttesen alkalmazott gyógyszerek közötti interakciókat az alábbi, 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat
A DUTREBIS egyes összetevői és egyéb gyógyszerek közötti farmakokinetikai interakciós
adatok

Gyógyszerek csoportosítása terápiás terület szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	A DUTREBIS-szel történő együttadásra vonatkozó ajánlások
RETROVÍRUS ELLENI SZEREK		
Proteáz gátlók (protease inhibitors, PI)		
atazanavir /ritonavir /raltegravir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C _{12h} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (UGT1A1-gátlás)	A DUTREBIS dózismódosítása nem szükséges.
atazanavir /ritonavir /lamivudin	Az interakciót nem vizsgálták.	
tipranavir /ritonavir /raltegravir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C _{12h} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (UGT1A1-gátlás)	A DUTREBIS dózismódosítása nem szükséges.
tipranavir /ritonavir /lamivudin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI)		
efavirenz /raltegravir (400 mg raltegravir egyszeri adagban)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C _{12h} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (UGT1A1-gátlás)	A DUTREBIS dózismódosítása nem szükséges.
efavirenz /lamivudin	Az interakciót nem vizsgálták.	
etravirin /raltegravir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12h} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (UGT1A1-gátlás) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C _{12h} ↑ 17% etravirin C _{max} ↑ 4%	Sem a DUTREBIS, sem az etravirin dózismódosítása nem szükséges.
etravirin /DUTREBIS (DUTREBIS: 150 mg lamivudin/300 mg raltegravir)	raltegravir AUC ↑ 8% raltegravir C _{max} ↑ 20% raltegravir C _{12h} ↓ 14%	

Gyógyszerek csoportosítása terápiás terület szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	A DUTREBIS-szel történő együttadásra vonatkozó ajánlások
Nukleozid/nukleotid reverz transzkriptáz gátlók (NRTI)		
emtricitabin	A gyógyszer-gyógyszer interakciót nem vizsgálták	A DUTREBIS együttadása emtricitabin tartalmú gyógyszerekkel nem ajánlott, mert mind a lamivudin (a DUTREBIS összetevője), mind az emtricitabin citidin analógok (azaz fennáll az intracelluláris interakció veszélye, lásd 4.4 pont)
tenofovir /raltegravir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C _{12h} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (az interakció mechanizmusa ismeretlen) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C _{24h} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Sem a DUTREBIS, sem a tenofovir-dizoproxil-kumarát dózismódosítása nem szükséges.
tenofovir /lamivudin	Az interakciót nem vizsgálták.	Sem a DUTREBIS, sem a zidovudin dózismódosítása nem szükséges.
zidovudin /lamivudin	lamivudin PK ↔ zidovudin C _{max} ↑ 28% zidovudin AUC ↔	
zidovudin /raltegravir	Az interakciót nem vizsgálták.	
kladribin /raltegravir	Az interakciót nem vizsgálták.	A DUTREBIS együttadása kladribinnel nem javasolt.
kladribin /lamivudin	A kladribin intracelluláris foszforilációjának lamivudin által történő gátlása következtében a lamivudin és a kladribin között előfordulhat interakció.	
CCR5-gátlók		
maravirok /raltegravir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12h} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (az interakció mechanizmusa ismeretlen) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C _{12h} ↓ 10% maravirok C _{max} ↓ 21%	Sem a DUTREBIS, sem a maravirok dózismódosítása nem szükséges.
maravirok /lamivudin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek csoportosítása terápiás terület szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	A DUTREBIS-szel történő együttadásra vonatkozó ajánlások
HEPATITIS C VÍRUS ELLENI SZEREK		
NS3/4A proteáz gátlók (PI)		
boceprevir /raltegravir (400 mg raltegravir egyszeri adag)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12h} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% boceprevir AUC ↓ 2% boceprevir C _{8h} ↓ 26% boceprevir C _{max} ↓ 4% (az interakció mechanizmusa ismeretlen)	Sem a DUTREBIS, sem a boceprevir dózismódosítása nem szükséges.
boceprevir /lamivudin	Az interakciót nem vizsgálták.	
ANTIMIKRÓBÁS SZEREK		
Antimycobacteriális szerek		
rifampicin /raltegravir (400 mg raltegravir egyszeri adag)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C _{12h} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (UGT1A1-gátlás)	A rifampicin és a DUTREBIS együttadása nem javasolt. Mindazonáltal, ha a rifampicinnel történő együttadás elkerülhetetlen, a DUTREBIS-ről át kell állni az egyes összetevőivel történő kezelésre (lamivudin és raltegravir). Az adagolási útmutatás a DUTREBIS egyes összetevőire vonatkozó alkalmazási előírásokban található (lásd 4.4 pont).
rifampicin /lamivudin	Az interakciót nem vizsgálták.	
trimetoprim/szulfametoxazol /raltegravir	Az interakciót nem vizsgálták.	Sem a DUTREBIS, sem a trimetoprim/szulfametoxazol dózismódosítása nem szükséges, kivéve, ha a beteg vesekárosodásban szenved (lásd 4.2 pont). Kerülendő a DUTREBIS együttadása a ko-trimoxazol nagy adagjaival <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia (PCP) és toxoplasmosis kezelésekor.
trimetoprim/szulfametoxazol /lamivudin	lamivudin AUC ↑ 40% trimetoprim PK ↔ szulfametoxazol PK ↔	
SZEDATIVUMOK		
midazolám /raltegravir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	midazolám AUC ↓ 8% midazolám C _{max} ↑ 3%	Sem a DUTREBIS, sem a midazolám dózismódosítása nem szükséges.
midazolám /lamivudin	Az interakciót nem vizsgálták.	Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a raltegravir se nem induktora, se nem inhibitora a CYP3A4 enzimnek, így nem várható, hogy a raltegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a CYP3A4enzim szubsztrátjai.

Gyógyszerek csoportosítása terápiás terület szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	A DUTREBIS-szel történő együttadásra vonatkozó ajánlások
FÉMKATION TARTALMÚ ANTACIDUMOK		
alumínium és magnézium-hidroxid tartalmú antacidum /raltegravir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C _{12h} ↓ 63% raltegravir C _{max} ↓ 44% <u>2 órával a raltegravir előtt</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C _{12h} ↓ 56% raltegravir C _{max} ↓ 51% <u>2 órával a raltegravir után</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C _{12h} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 24% <u>6 órával a raltegravir előtt</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C _{12h} ↓ 50% raltegravir C _{max} ↓ 10% <u>6 órával a raltegravir után</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C _{12h} ↓ 49% raltegravir C _{max} ↓ 10% (kelátképződés fémkationokkal)	Az alumínium és magnézium tartalmú antacidumok csökkentik a raltegravir plazmaszintjét. A DUTREBIS együttadása alumínium és/vagy magnézium tartalmú antacidumokkal nem javasolt.
alumínium és magnézium-hidroxid tartalmú antacidum /lamivudin	Az interakciót nem vizsgálták.	
kalcium-karbonát tartalmú antacidum /raltegravir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C _{12h} ↓ 32% raltegravir C _{max} ↓ 52% (kelátképződés fémkationokkal)	
kalcium-karbonát tartalmú antacidum /lamivudin	Az interakciót nem vizsgálták.	A DUTREBIS dózismódosítása nem szükséges.
H2-BLOKKOLÓK ÉS PROTONPUMPA-GÁTLÓK		
omeprazol /raltegravir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C _{12h} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (fokozott szolubilitás)	A DUTREBIS dózismódosítása nem szükséges.
omeprazol /lamivudin	Az interakciót nem vizsgálták.	
famotidin /raltegravir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12h} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (fokozott szolubilitás)	A DUTREBIS dózismódosítása nem szükséges.
famotidin /lamivudin	Az interakciót nem vizsgálták.	
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinil-ösztradiol Norelgesztromin /raltegravir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	etinil-ösztradiol AUC ↓ 2% etinil-ösztradiol C _{max} ↑ 6% norelgesztromin AUC ↑ 14% norelgesztromin C _{max} ↑ 29%	Sem a DUTREBIS sem az (ösztrogén- és/vagy progeszteron-alapú) hormonális fogamzásgátlók

Gyógyszerek csoportosítása terápia terület szerint	Interakció (mechanizmus, amennyiben ismert)	A DUTREBIS-szel történő együttadásra vonatkozó ajánlások
Etinil-ösztadiol Norelgestromin /lamivudin	Az interakciót nem vizsgálták.	dózismódosítása nem szükséges.
OPIOID ANALGETICUMOK		
metadon /raltegravir (400 mg raltegravir naponta kétszer)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Sem a DUTREBIS, sem a metadon esetében nem szükséges dózismódosítás.
metadon /lamivudin	Az interakciót nem vizsgálták.	

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A DUTREBIS alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a raltegravir tekintetében. A lamivudinnal kezelt terhes nőkkel kapcsolatos nagy számú adat azonban (több mint 1000 expozíció kimenetele) nem utalt malformatív toxicitásra. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az emberre vonatkozó potenciális veszély nem ismert.

Azoknál a betegeknél, akiknek hepatitis-fertőzésük is van, DUTREBIS-t kapnak, és ezt követően esnek teherbe, a DUTREBIS leállítása esetén gondolni kell a hepatitis kiújulásának lehetőségére.

Mitokondriális diszfunkció

A nukleozid- és nukleotid reverz transzkriptáz gátlók bizonyítottan különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak *in vitro* és *in vivo* körülmények között egyaránt. Beszámoltak mitokondriális diszfunkcióról olyan csecsemőknél, akik intrauterin és/vagy postnatalisan nukleozid- reverz transzkriptáz gátló expozíciónak voltak kitéve (lásd 4.4 pont).

Retrovírus elleni kezelés mellett létrejövő terhességek adatbázisa

Azon terhességek anyai és magzati kimenetelének figyelemmel kísérése érdekében, ahol a DUTREBIS véletlenül terhesség alatt került beadásra, létrehoztak egy retrovírus elleni kezelés mellett létrejövő terhességekkel kapcsolatos adatbázist. A kezelőorvosoknak ajánlott betegeiket regisztrálni ebben az adatbázisban.

Általános szabály, hogy amikor antiretrovirális szerek alkalmazásáról döntünk terhes nők HIV-fertőzésének kezelése, és következésképpen az újszülöttkori vertikális HIV-fertőződés kockázatának csökkentése érdekében, mind az állatkísérleti adatokat, mind a terhes nőknél megfigyelt klinikai tapasztalatokat figyelembe kell venni a magzatra vonatkozó biztonságosság meghatározásához.

Szoptatás

A DUTREBIS szedése alatt a szoptatás nem javasolt. Általános szabály, hogy a HIV-fertőzés átadásának elkerülése érdekében a HIV-fertőzött anyáknak nem ajánlott gyermekeiket szoptatniuk.

Szűzön át történő alkalmazás után a lamivudin a szérumszinthez hasonló koncentrációban választódott ki az anyatejbe.

Nem ismert, hogy a raltegravir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A raltegravir azonban kiválasztódik a szoptató patkányok tejébe. Patkányok tejében, az anyának adott 600 mg/ttkg/nap dózis mellett az átlagos hatóanyag-koncentráció hozzávetőlegesen háromszorosa volt az anyában mért plazmakoncentrációnak.

Termékenység

Nincsenek humán adatok a DUTREBIS fertilitásra kifejtett hatására vonatkozóan. Legfeljebb napi 600 mg/ttkg-os adagig, mely a javasolt humán dózis expozíciót 3-szoros mértékben meghaladó

expozíciót eredményezett, nem mutatkozott a termékenységre gyakorolt hatás hím és nőstény patkányokban történő alkalmazás során.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Néhány esetben szédülésről számoltak be DUTREBIS-t tartalmazó protokoll alkalmazása során. A szédülés befolyásolhatja néhány beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Specifikusan a DUTREBIS-szel nem végeztek klinikai vizsgálatokat betegeken. A DUTREBIS biztonságossági profilja a DUTREBIS egyes összetevőire (lamivudin és raltegravir) vonatkozó adatokon alapul.

A lamivudin esetében jelentett leggyakoribb mellékhatás a fejfájás, a hányinger, a rossz közérzet, a fáradtság, a nazális jelek és tünetek, a hasmenés és a köhögés. A raltegravir esetében jelentett leggyakoribb mellékhatás a fejfájás és a hányinger volt.

Néha fatális kimenetelű, általában súlyos hepatomegaliához és hepatikus steatosisához társuló laktát-acidózis eseteket is jelentettek nukleozid-analógok adásakor (lásd 4.4. pont).

Korábban már kezelt és nem kezelt betegeknél, akik egyéb antiretrovirális készítményekkel együtt kezdték el a raltegravir-kezelést, daganatos megbetegedésekről számoltak be. Az egyes daganatos betegségek fajtái és aránya jellemző volt a súlyosan immunhiányos populációra. Ezen vizsgálatok során a rák kifejlődésének kockázata hasonló volt a raltegravirt és a komparátor készítményeket szedő csoportokban.

A raltegravir-kezelésben részesülő alanyok laboratóriumi értékeiben 2-4-es fokozatú kreatin-kináz eltérés volt tapasztalható. Jelentettek myopathiát és rhabdomyolysist. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban már fellépett myopathia vagy rhabdomyolysis, vagy akiknél jelen van bármilyen hajlamosító tényező - beleértve más gyógyszerek használatát is - amely ezeket az állapotokat okozhatja, a DUTREBIS alkalmazásakor körültekintően kell eljárni (lásd 4.4 pont).

HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia a test zsíreloszlásának megváltozásával járt (lipodystrophia), beleértve a végtagok és az arc bőre alatti zsír csökkenését, az intraabdominalis és visceralis zsír gyarapodását, a mell hypertrophiát és a dorsocervicalis zsírfelhalmozódást (bőlenypúp) is.

A kombinált antiretrovirális terápiához anyagcserezavarok társultak, mint például hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia, inzulin-rezisztencia, hyperglykaemia és hyperlactaemia (lásd 4.4 pont).

Osteonekrózis esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegek körében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia megkezdésekor a tüneteket nem okozó vagy reziduális opportunistá fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő mellékhatásokat jelentették HIV-betegek önmagában lamivudinnal és/vagy raltegravirral történő illetve egyéb retrovírus elleni kezelésekkel kombinált terápiák során.

Az alábbi táblázat tartalmazza a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően észlelt nemkívánatos hatásokat szervrendszerenként, szervenként és az abszolút gyakoriság szerint felsorolva. A gyakorisági kategóriák: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

Szervrendszer	Gyakoriság	Lamivudin és/vagy raltegravir (önmagában vagy egyéb antiretrovirális kezeléssel (ART) kombinációban)*
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	nem gyakori	herpes genitalis, folliculitis, gastroenteritis, herpes simplex, herpesvírus-fertőzés, herpes zoster, influenza, nyirokcsomótályog, molluscum contagiosum, nasopharyngitis, felső légúti fertőzés
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	nem gyakori	bőr papilloma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori	vashiányos anaemia, nyirokcsomó-fájdalom, lymphadenopathia, neutropenia és anaemia (időnként mindkettő lehet súlyos), thrombocytopenia
	nagyon ritka	tiszta vörösvértest aplasia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori	immunrekonstitúciós szindróma, gyógyszer-túlérzékenység, túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	gyakori	étvágycsökkenés
	nem gyakori	cachexia, diabetes mellitus, dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, hyperglycemia, hyperlipidemia, hyperphagia, étváagnövekedés, polydipsia, testzsír rendellenesség
Pszichiátriai kórképek	gyakori	rendellenes álmok, álmatlanság, rémálmok, rendellenes viselkedés, depresszió
	nem gyakori	mentális zavarok, öngyilkossági kísérlet, szorongás, zavartság, rossz hangulat, major depresszió, átalvási problémák, megváltozott kedélyállapot, pánikroham, alvászavar, öngyilkossági gondolatok, öngyilkos magatartás (különösen azoknál a betegeknél, akiknél az anamnézisben pszichiátriai betegség szerepel)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	szédülés, fejfájás, pszichomotoros hiperaktivitás
	nem gyakori	amnesia, carpal tunnel-szindróma, cognitív zavar, figyelemzavar, posturalis szédülés, dysgeusia, hypersomnia, hypaesthesia, letargia, memória-romlás, migrén, peripheriás neuropathia, paraesthesia, somnolentia, tensiós fejfájás, tremor, rossz alvásminőség
Szembetegségek és szemészeti tünetek	nem gyakori	látásromlás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	gyakori	vertigo
	nem gyakori	tinnitus

Szervrendszer	Gyakoriság	Lamivudin és/vagy raltegravir (önmagában vagy egyéb antiretrovirális kezeléssel (ART) kombinációban)*
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	nem gyakori	palpitatio, sinus bradycardia, ventricularis extrasystolék
Érbetegségek és tünetek	nem gyakori	hőhullám, hypertonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	gyakori	köhögés, orrdugulás
	nem gyakori	dysphonia, epistaxis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	hasi distensio, hasmenés, flatulentia, hányinger, hányás, dyspepsia, hasi fájdalmak vagy görcsök
	nem gyakori	gastritis, hasi discomfört, felhasi fájdalom, hasi érzékenység, anorectalis discomfört, szorulás, szájszárazság, epigastriális discomfört, erosív duodenitis, bőfőgés, gastroesophagealis reflux betegség, gingivitis, glossitis, odynophagia, pancreatitis, pepticus fekély, végbélvérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	nem gyakori	hepatitis, hepaticus steatosis, alkoholos hepatitis, májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori	kiütés, alopecia
	nem gyakori	acne, dermatitis acneiforme, bőrszárazság, erythema, zsírvesztés az arcról, hyperhidrosis, lipoatrophia, szerzett lipodystrophia, lipohypertrophia, éjszakai izzadás, prurigo, pruritus, generalizált pruritus, macularis kiütés, maculopapularis kiütés, viszkető kiütés, bőrlesio, urticaria, xeroderma, Stevens-Johnson szindróma, gyógyszer okozta kiütés eosinophiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS)
	ritka	angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	gyakori	arthralgia, izombetegségek
	nem gyakori	arthritis, hátfájás, a törzs oldalára lokalizált fájdalom a bordaív alatti tájéktól a deréktáig, mozgásszervi fájdalom, myalgia, nyakfájás, osteopenia, végtagfájdalom, tendinitis, rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	nem gyakori	veseelégtelenség, nephritis, nephrolithiasis, nocturia, veseciszta, vesekárosodás, tubulointerstitialis nephritis
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	nem gyakori	erectilis dysfunctio, gynaecomastia, menopausalis tünetek
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	gyakori	asthenia, fáradtság, rossz közérzet, láz
	nem gyakori	mellkasi discomfört érzés, hidegrázás, arc oedema, a zsírszövet mennyiségének növekedése, nyugtalanságérzés, submandibularis terime, peripheriás oedema, fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	gyakori	atípusos lymphocyták, emelkedett májenzim értékek (AST, ALT), a vér trigliceridszintjének emelkedése, emelkedett lipáz-szint, a vér hasnyálmirigy-amiláz szintjének emelkedése

Szervrendszer	Gyakoriság	Lamivudin és/vagy raltegravir (önmagában vagy egyéb antiretrovirális kezeléssel (ART) kombinációban)*
	nem gyakori	csökkentett abszolút neutrofil-szám, emelkedett alkalikus foszfatáz-szint, a vér csökkent albumin-szintje, a vér emelkedett amilázszintje, a vér emelkedett bilirubin-szintje, a vér emelkedett koleszterinszintje, a vér emelkedett kreatininszintje, emelkedett vércukorszint, a vér emelkedett karbamidszintje, emelkedett kreatin-foszfokináz-szint, emelkedett éhomi vércukorszint, cukor jelenléte a vizeletben, emelkedett HDL-koleszterin-szint, emelkedett nemzetközi normalizált arány (INR) érték, emelkedett LDL-koleszterin-szint, csökkent thrombocyta-szám, vörösvértest jelenléte a vizeletben, a derék-körfogat növekedése, súlygyarapodás, csökkent fehérvérsejtszám
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	nem gyakori	véletlen túlادagolás
*A mellékhatásokra vonatkozó adatok a DUTREBIS egyes összetevőire vonatkozó információkból származnak.		

A kiválasztott mellékhatások leírása

A következő klinikai mellékhatások mindegyike legalább egy alkalommal súlyos formában jelentkezett: herpes genitalis, anaemia, immunrekonstitúciós szindróma, depresszió, mentális zavarok, öngyilkossági kísérlet, gastritis, hepatitis, veseelégtelenség, véletlen túlادagolás.

Korábban már kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során – az ok-okozati összefüggéstől függetlenül – a raltegravir és darunavirt tartalmazó kezelési protokoll mellett gyakrabban észlelték kiütést, mint a darunavir nélkül raltegravirt vagy a raltegravir nélkül darunavirt tartalmazó kezelési protokollok esetén. A vizsgálóorvos által a gyógyszerrel összefüggésbe hozhatónak ítélt kiütés hasonló arányban fordult elő. A kiütések expozícióra korlátozott aránya (minden okozati kategóriában) sorrendben 10,9, 4,2 és 3,8 volt 100 betegre vonatkoztatva, míg a gyógyszerrel összefüggő kiütések esetében ez az arány sorrendben 2,4, 1,1 és 2,3 volt 100 betegre vonatkoztatva. A klinikai vizsgálatokban megfigyelt kiütések súlyossága az enyhétől a közepesig terjedt, és nem eredményezte a vizsgálat felfüggesztését (lásd 4.4 pont).

Hepatitis B és/vagy C vírus társfertőzésben szenvedő betegek

Krónikus (de nem akut) aktív hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő, korábban már kezelt betegek (N = 114/699 vagy 16%; HBV=6%, HCV=9%, HBV+HCV=1%) és korábban még nem kezelt betegek (N = 34/563 vagy 6%; HBV=4%, HCV=2%, HBV+HCV=0,2%) vehettek részt a III. fázisú vizsgálatokban, feltéve, hogy a vizsgálat kezdetén mért májfunkciós eredményeik nem haladták meg a normálérték felső határának ötszörösét. Általánosságban a raltegravir biztonságossági profilja hasonló volt a hepatitis B és/vagy C vírus társfertőzésben szenvedő betegeknél, mint a hepatitis B és/vagy C vírus társfertőzésben nem szenvedő betegeknél, habár mindkét kezelési csoporton belül a kóros AST- és ALT-értékek aránya valamivel magasabb volt a hepatitis B és/vagy a hepatitis C vírus társfertőzésben szenvedő alcsoportban. A 96. héten a korábban már kezelt betegeknél az AST, ALT vagy a teljes bilirubin kiinduláskor mért értékeinek romlását jelző II. fokú vagy annál nagyobb mértékű laboratóriumi eltérések a raltegravirral kezelt, társfertőzött betegek 29%, 34% ill. 13%-ánál jelentkeztek, míg ezek az eltérések a többi raltegravirral kezelt beteg esetében 11%, 10% ill. 9%-ban fordultak elő. A 240. héten a korábban még nem kezelt betegeknél az AST, ALT vagy a teljes bilirubin kiinduláskor mért értékeinek romlását jelző II. fokú vagy annál nagyobb laboratóriumi eltérések a raltegravirral kezelt, társfertőzött betegek 22%, 44% ill. 17%-ánál jelentkeztek, míg ezek az eltérések a többi raltegravirral kezelt beteg esetében 13%, 13% ill. 5%-ban fordultak elő.

A következő mellékhatásokat azonosították a forgalomba hozatalt követő mellékhatás-figyelés során: thrombocytopenia, öngyilkossági gondolatok, öngyilkos magatartás (különösen azoknál a betegeknél, akiknél az anamnézisben pszichiátriai betegség szerepel), májelégtelenség, Stevens-Johnson

szindróma, gyógyszer okozta kiütés eosinophiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS), rhabdomyolysis.

Gyermekek

A DUTREBIS-t nem szabad 6 éves kor alatti gyermekeknél, illetve olyan betegnél alkalmazni, akiknek testtömege 30 kg alatt van, mivel ebben a betegpopulációban az adagolás a testtömeg alapján (lásd 5.2 pont).

A raltegravirt egyéb antiretrovirális szerekkel kombinációban alkalmazva 126, előzőleg már antiretrovirális kezelésben részesült, HIV-1 fertőzött, 2-18 éves gyermeken és serdülön vizsgálták az IMPAACT P1066 vizsgálatban (lásd 5.1 és 5.2 pont). A 126 betegből 96 kapta a raltegravir javasolt dózisát.

Ennél a 96 gyermeknél és serdülőnél a 48. hétig fellépő, gyógyszerrel összefüggő mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a felnőtteknél megfigyeltékhez volt hasonló.

Egy beteg gyógyszerrel összefüggő klinikai mellékhatásként 3. fokozatú pszichomotoros hiperaktivitást, rendellenes viselkedést és álmatlanságot tapasztalt; egy betegnél pedig 2. fokozatú, súlyos, gyógyszerrel összefüggő allergiás kiütés lépett fel.

Egy betegnél gyógyszerrel összefüggő laboratóriumi rendellenességek (4. fokozatú AST és 3. fokozatú ALT) léptek fel, melyek súlyosnak minősültek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Akut állatkísérletekben a lamivudin igen nagy adagai sem okoztak semmiféle szervtoxicitást. Humán vonatkozásban csak kevés adat áll rendelkezésre az akut túlادagolásról. Haláleset nem fordult elő, az érintett betegek állapota rendeződött. A túlادagolást követően nem lehetett specifikus tüneteket megfigyelni.

Túlادagolás esetén indokolt a szokásos szupportív eljárások alkalmazása, azaz a fel nem szívódott anyag eltávolítása a tápcsívtörőből, klinikai megfigyelés (beleértve elektrokardiogram készítését is), valamint szükség esetén szupportív terápia bevezetése.

Mivel a lamivudin dializálható, ezért túlادagolás esetén folyamatos haemodialysist lehet alkalmazni, bár erre vonatkozólag nem végeztek vizsgálatokat.

A raltegravir túlادagolásának kezelésével kapcsolatban nem áll rendelkezésre specifikus információ.

Figyelembe kell venni, hogy a raltegravir klinikai használatban káliumsóként kerül alkalmazásra. A raltegravir dializálhatóságának mértéke ismeretlen.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek; vírusellenes szerek a HIV-fertőzések kezelésére, kombinációban, ATC kód: J05AR16

Hatásmechanizmus

A lamivudin a humán immundeficiencia vírussal (HIV) és a hepatitis B vírussal (HBV) szemben hatékony nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NRTI).

A raltegravir egy integráz szál transzfer inhibitor, mely a humán immundeficiencia vírus (HIV-1) ellen hatásos.

In vitro vírus elleni aktivitás

Az *in vitro* adatok felvetik annak a lehetőségét, hogy a lamivudin adagolásának folytatása az antiretrovirális kezelés keretében – az M184V kialakulása ellenére – reziduális antiretrovirális aktivitást eredményezhet (valószínűleg a vírusok állapotának romlása következtében). Ezeknek a felismeréseknek a klinikai jelentőségét még nem állapították meg.

A raltegravir 31 ± 20 nM koncentrációja a HIV-1 replikáció 95%-os gátlását (IC_{95}) eredményezte (egy kezeletlen, vírusfertőzött sejt kultúrához viszonyítva) humán T-limfoid sejt kultúrákban, amelyeket a sejt vonalhoz adaptált H9IIIB HIV-1 variánsal fertőztek meg. Emellett a raltegravir gátolta a vírus replikációt a perifériás vérből nyert, mitogén-aktivált humán mononukleáris sejtekben, amelyeket a HIV-1 különböző primer klinikai izolátumaival fertőztek meg, köztük öt, nem-B altípusból származó, illetve a reverz transzkriptáz-inhibitorokra és proteáz-inhibitorokra rezisztens izolátumokkal. Egy egyciklusos fertőzés vizsgálatban a raltegravir 23 olyan HIV izolátum által történő fertőzést gátolt meg, melyek között 5 nem-B altípusú és 5, 5-12 nM IC_{50} értékkel rendelkező, cirkuláló rekombináns forma volt.

Rezisztencia

A HIV-1 lamivudinnal szembeni rezisztenciája magába foglalja az M184V aminosav változásának kialakulását, a virális reverz transzkriptáz (RT) aktív helyének közelében. Ez a variáns mind *in vitro*, mind a lamivudin-tartalmú antiretrovirális kezelésben részesülő HIV-1 fertőzött betegekben kialakul. Az M184V mutánsok jelentősen csökkent érzékenységet mutatnak lamivudindra, és csökkent replikációs kapacitást mutatnak *in vitro*. *In vitro* vizsgálatok szerint a zidovudinra rezisztens vírus izolátumok zidovudinra érzékennyé válhatnak, ha egyidejűleg a lamivudin iránti rezisztenciára tesznek szert. Ezeknek a megállapításoknak a klinikai jelentősége azonban egyelőre nem tisztázott.

A nukleozid-gátló típusú antiretrovirális gyógyszereknél csekély az M184V RT által közvetített keresztrezisztencia. A zidovudin és a stavudin megtartja antiretrovirális aktivitását a lamivudin-rezisztens HIV-1-gyel szemben. Az abakavir megtartja antiretrovirális aktivitását a lamivudin-rezisztens és csak az M184V mutációt tartalmazó HIV-1-gyel szemben. Az M184V RT mutáns a didanozin iránti érzékenység legfeljebb négyszeres csökkenését mutatja; ezeknek a megállapításoknak a klinikai jelentősége nem ismert. Az *in vitro* érzékenységi teszteket nem standardizálták, és az eredmények módszertani különbségek miatt eltérőek lehetnek.

In vitro a lamivudin citotoxicitása alacsony a perifériás limfocitákra, az érett limfocita és monocita-makrofág sejtvonalakra és a különböző csontvelő progenitor sejtekre.

Azon vírusok nagy része, amelyeket olyan betegekből izoláltak, akik nem reagáltak a raltegravir kezelésre, a vírus két vagy több mutációjának megjelenése miatt magas szintű raltegravir rezisztenciával rendelkezett. A legtöbb vírus a 155. aminosavon (az N155 H-ra változott), a 148. aminosavon (a Q148 H-ra, K-ra vagy R-re változott) vagy a 143. aminosavon (Y143 H-ra, C-re vagy R-re változott) mutatott jellegzetes mutációt, további egy vagy több integráz mutáció mellett (pl.: L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). A jellegzetes mutációk csökkentik a vírusok raltegravirral szembeni érzékenységét, és a további mutációk megjelenése a raltegravir iránti érzékenység további csökkenését eredményezi. A rezisztencia kialakulásának esélyét csökkentő tényezők közé tartozik az alacsonyabb szintű kiindulási vírusterhelés és más aktív retrovírus elleni szerek használata. Azok a mutációk, amelyek hatására raltegravir rezisztencia alakul ki, általában az integráz szál transzfer inhibitor elvitegravirre is rezisztenciát alakítanak ki. A 143. aminosavon levő mutáció erősebb rezisztenciát alakít ki az elvitegravirra, mint a raltegravirra, és az E92Q mutáció nagyobb rezisztenciát alakít ki az elvitegravirra, mint a raltegravirra. Azok a vírusok, amelyek egy vagy több egyéb raltegravir rezisztencia mutációval együtt a 148. aminosavon mutációt tartalmaznak, a dolutegravirra is klinikailag jelentős rezisztenciát mutathatnak.

A lamivudin klinikai hatásossága

Klinikai vizsgálatokban a lamivudin zidovudinnal kombinálva csökkentette a HIV-1 vírus terhelést, és növelte a CD4 sejtszámot. A klinikai végpont adatok azt jelzik, hogy a lamivudin zidovudinnal kombinálva szignifikánsan csökkenti a betegség előrehaladásának kockázatát, ill. az elhalálozás veszélyét.

Klinikai vizsgálatok igazolják, hogy a lamivudin+zidovudin kombináció késlelteti a zidovudin-rezisztens izolátumok kialakulását olyan egyéneknél, akik nem kaptak még antiretrovirális kezelést.

A lamivudint elterjedten alkalmazzák az antiretrovirális kombinációs terápia összetevőjeként, azonos csoportba (NRTI-k) vagy más csoportba (PI-k, nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók, integráz gátlók) tartozó vírusellenes gyógyszerekkel együtt.

A lamivudint tartalmazó többgyógyszeres antiretrovirális terápia hatásosnak bizonyult antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeknél, csakúgy, mint azon betegek esetében, akikben M184V mutációkat tartalmazó vírusokat mutattak ki.

A HIV lamivudinra *in vitro* mutatott érzékenysége és a lamivudint tartalmazó terápiára adott klinikai válasz közötti kapcsolat még kutatás tárgyát képezi.

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat lamivudinnal HBV-vel társfertőzött HIV betegek körében.

A raltegravir klinikai hatásossága

A raltegravir hatásosságának bizonyítéka két, korábban antiretrovirális kezelést kapott, HIV-1 fertőzésben szenvedő felnőtt betegeken végzett, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat (BENCHMRK 1 és BENCHMRK 2, Protokoll 018 és 019) 96. heti adatainak elemzésén, valamint egy antiretrovirális kezelésben korábban nem részesülő, HIV-1 fertőzésben szenvedő felnőtt betegeken végzett, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos vizsgálat (STARTMRK, Protokoll 021) 240. heti adatainak elemzésén alapult.

Korábban már kezelt felnőtt betegek

A BENCHMRK 1 és a BENCHMRK 2 (multicentrumos, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatok) 16 éves, vagy annál idősebb HIV-fertőzött, a három retrovírus elleni csoport (nukleozid reverz transzkriptáz gátlók, nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók, proteáz gátlók) mindegyikében legalább egy gyógyszerrel dokumentáltan rezisztens betegek esetén értékelték a napi kétszer adott 400 mg raltegravir biztonságosságát és retrovírus elleni aktivitását a placebóval szemben, optimalizált háttérkezelés mellett. A randomizálás előtt az optimalizált háttérterápiát a vizsgáló a beteg terápiás anamnézise, valamint a kiindulási genotípusos és fenotípusos vírusrezisztencia teszt eredményei alapján választotta ki.

A betegek demográfiai jellemzői (nem, kor és rassz) és kiindulási értékeik hasonlóak voltak a napi kétszer 400 mg raltegravirt kapó és a placebo-kezelésben részesülő csoportban. A betegek előzetesen használt retrovírus elleni gyógyszereinek száma 12 (középérték), a kezelés időtartama pedig 10 év (középérték) volt. Az optimalizált háttérkezelésként használt retrovírus elleni kezelések száma 4 (középérték) volt.

A 48. heti és 96. heti elemzések eredményei

A BENCHMRK 1 és BENCHMRK 2 vizsgálatban az ajánlott napi kétszer 400 mg raltegravirt kapó betegek összesített, tartós eredményeit (48. és 96. hét) a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat
Hatásossági eredmények a 48. és a 96. héten

BENCHMRK 1 és 2 összesítve	48. hét		96. hét	
Paraméter	400 mg raltegravir naponta kétszer + optimalizált háttér terápia (N = 462)	Placebo + optimalizált háttér terápia (N = 237)	400 mg raltegravir naponta kétszer + optimalizált háttér terápia (N = 462)	Placebo + optimalizált háttér terápia (N = 237)
HIV-RNS < 400 kópia/ml, a betegek %-a (95% CI)				
Minden beteg [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kópia/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 sejt/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Érzékenységi érték (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 és afélett	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNS < 50 kópia/ml, a betegek %-a (95% CI)				
Minden beteg [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kópia/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 sejt/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Érzékenységi érték (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 és afélett	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Átlagos CD4 sejt változás (95% CI), sejt/mm³				
Minden beteg [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kópia/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 sejt/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Érzékenységi érték (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 és afélett	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

BENCHMRK 1 és 2 összesítve	48. hét		96. hét	
	400 mg raltegravir naponta kétszer + optimalizált háttér terápia (N = 462)	Placebo + optimalizált háttér terápia (N = 237)	400 mg raltegravir naponta kétszer + optimalizált háttér terápia (N = 462)	Placebo + optimalizált háttér terápia (N = 237)
Paraméter				

† A vizsgálatból kiesők sikertelennek számítottak: azokat a betegeket, akik a vizsgálat befejezése előtt abbahagyták a kezelést, sikertelennek nyilvánították. A reagáló betegek százalékát és a hozzá tartozó 95% konfidencia intervallumot közölték.

‡ A 400 és 50 kópia/ml alatti HIV-RNS százalékos arányának prognosztikai tényezők szerinti elemzésébe a betegeket virológiai hatástalanság esetén is beszámították. Az átlagos CD4-változások számításakor virológiai hatástalanság esetén a kiindulási értékeket vették figyelembe.

§ A Genotípusos Érzékenységi Érték az optimális háttérkezelés részeként adott összes antivirális gyógyszer száma, amelyekkel szemben a betegből izolált vírus genotípusos szenzitivitást mutatott a genotípusos rezisztenciavizsgálatok alapján. Az enfuvirtid használatát az optimalizált háttérkezelésben enfuvirtid-naív betegek körében az optimalizált háttérkezelés egy aktív gyógyszerként vették figyelembe. Hasonlóképpen a darunavir használatát az optimalizált háttérkezelésben darunavir-naív betegek körében az optimalizált háttérkezelés egy aktív gyógyszerként vették figyelembe.

A raltegravir (a vizsgálatot be nem fejezők esetében hatástalanságként feldolgozva) a 16. héten a betegek 61,7%-ánál, a 48. héten a betegek 62,1%-ánál és a 96. héten a betegek 57,0%-ánál ért el HIV RNS < 50 kópia/ml értékű virológiai választ. Néhány betegnél a 16. és 96. hét között virális rebound lépett fel. A hatástalansággal összefüggő tényezők közé tartozik a magas kiindulási vírusterhelés és olyan optimalizált háttérkezelés, mely nem tartalmazott legalább egy potens hatóanyagot.

Áttérés a raltegravirra

A SWITCHMRK 1 és 2 (032-es és 033-as protokollok) vizsgálatokban olyan HIV-fertőzött betegeket vizsgáltak, akik naponta kétszer 200 mg lopinavirból + 50 mg ritonavirból (kétszer 2 tabletta) és legalább 2 nukleozid reverz transzkriptáz-gátlóból álló szuppresszív kezelésben részesültek (szűrési mért HIV RNS értékük < 50 kópia/ml volt; és > 3 hónapja nem kellett változtatni a kezelési tervüket). Őket 1:1 arányban a következőképpen randomizálták: az egyik csoport folytatta a napi kétszer 2 tabletta lopinavir + ritonavir szedését (n=174 és n=178), a másik csoport a lopinavir + ritonavir helyett naponta kétszer 400 mg raltegravirt kapott (n=174 és n=176). Nem kerültek kizárásra azok a betegek sem, akiknél előzőleg virológiai hatástalanságot figyeltek meg, és az előzetes antiretrovirális kezelések számát sem korlátozták.

Ezen vizsgálatokat a 24. héten elvégzett elsődleges hatásossági elemzést követően leállították, mivel nem tudták kimutatni a raltegravirnek a lopinavir + ritonavir kombinációval szembeni non-inferioritását. A két vizsgálat összesített adatai alapján a 24. héten a HIV RNS szuppresszió (kevesebb, mint 50 kópia/ml) a raltegravir-csoportban a betegek 84,4%-ban, míg a lopinavir + ritonavir-csoportban a betegek 90,6%-ában maradt fenn (a vizsgálatot be nem fejezők=hatástalanság). A raltegravirnak egy másik aktív hatóanyaggal történő együttes alkalmazása szükségességéről lásd 4.4 pont.

Korábban még nem kezelt felnőtt betegek

STARTRK (többcentrumos, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos vizsgálat) a napi kétszer 400 mg raltegravir biztonságosságát és anti-retrovirális aktivitását értékelte ki lefekvéskor bevett 600 mg efavirenzzel összehasonlítva, emtricitabinnal (+) tenofovirrel kombinációban alkalmazva, korábban nem kezelt HIV-fertőzött betegek esetében, akiknek HIV RNS értéke > 5000 kópia/ml. A vizsgálat randomizációja a szűrési HIV RNS szint (<50 000 kópia/ml; és > 50 000 kópia/ml) és a hepatitis B és C státusz (pozitív vagy negatív) szerint volt stratifikálva.

A betegek demográfiai jellemzői (nem, kor és rassz) és kiindulási értékei hasonlóak voltak a napi kétszer 400 mg raltegravirt szedő és a lefekvés előtt 600 mg efavirenz-t szedő csoportban.

A 48. heti és 240. heti elemzések eredményei

Az elsődleges hatásossági végpontra vonatkozóan azon betegek százalékos aránya, akik a 48. héten elérték a HIV RNS < 50 kópia/ml értéket, 241/280 (86,1%) volt a raltegravirt szedő csoportban, és 230/281 (81,9%) az efavirenzt szedő csoportban. A (raltegravir-efavirenz) kezelések közti különbség 4,2% volt 95% CI (-1,9, 10,3) mellett, mely bizonyítja, hogy a raltegravir nem rosszabb az efavirenznél (non-inferioritás p-érték < 0,001). A 240. héten a (raltegravir-efavirenz) kezelések közti különbség 9,5% volt 95% CI (1,7, 17,3) mellett. A STARTMRK vizsgálat során a javasolt napi kétszer 400 mg raltegravir dózist szedő betegek 48. heti és 240. heti tartós eredményei a 3. táblázatban találhatóak.

3. táblázat
Hatásossági eredmények a 48. és a 240. héten

STARTMRK vizsgálat	48. hét		240 Week	
	400 mg raltegravir naponta kétszer (N = 281)	600 mg efavirenz lefekvés előtt (N = 282)	400 mg raltegravir naponta kétszer (N = 281)	600 mg efavirenz lefekvés előtt (N = 282)
HIV-RNS < 50 kópia/ml, a betegek %-a (95% CI)				
Minden beteg [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Kiindulási értékek [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kópia/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 sejt/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
B-törzs vírus altípus	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Nem B-törzs	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Átlagos CD4 sejt változás (95% CI), sejt/mm³				
Minden beteg [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Kiindulási érték [‡]				
HIV-RNS > 100 000 kópia/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kópia/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-szám ≤ 50 sejt/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 és ≤ 200 sejt/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 sejt/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)

STARTMRK vizsgálat	48. hét		240 Weeks	
	400 mg raltegravir naponta kétszer (N = 281)	600 mg efavirenz lefekvés előtt (N = 282)	400 mg raltegravir naponta kétszer (N = 281)	600 mg efavirenz lefekvés előtt (N = 282)
B-törzs vírus altípus	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Nem B-törzs	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† A vizsgálatból kiesők sikertelennek számítottak: azokat a betegeket, akik a vizsgálat befejezése előtt abbahagyták a kezelést, sikertelennek nyilvánították. A reagáló betegek százalékat és a hozzá tartozó 95% konfidencia intervallumot közölték.

‡ A 400 és 50 kópia/ml alatti HIV-RNS százalékos arányának prognosztikai tényezők szerinti elemzésébe a betegeket virológiai hatástalanság esetén is beszámították. Az átlagos CD4 sejt-változások számításakor virológiai hatástalanság esetén a kiindulási értékeket vették figyelembe.

Megjegyzés: Az elemzés a rendelkezésre álló adatokra épül.
A raltegravirt és az efavirenzt emtricitabinnel (+) tenofovirrel együtt alkalmazták.

Gyermekek

A DUTREBIS-t nem szabad 6 éves kor alatti gyermekeknél, illetve olyan betegnél alkalmazni, akiknek testtömege 30 kg alatt van, mivel ebben a betegpopulációban az adagolás a testtömeg alapján (lásd 5.2 pont).

Az IMPAACT P1066 egy fázis I/II, nyílt, többcentrumos vizsgálat, mely a raltegravir farmakokinetikai profilját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát vizsgálja HIV-fertőzött gyermekek esetében. A vizsgálatba 126, korábban már kezelt, 2-18 éves gyermeket és serdülőt vontak be. A betegeket életkor szerint stratifikálták, először a serdülőket vonták be, majd ezt követően a fiatalabb gyermekeket. A betegek vagy a 400 mg tabletta gyógyszerformát (6-18 éves korig) vagy a rágótabletta gyógyszerformát (2 évestől kevesebb mint 12 éves korig) kapták. A raltegravirt optimalizált kiegészítő kezelés mellett alkalmazták.

A kezdeti dóziskereső szakasz intenzív farmakokinetikai értékelést foglalt magában. A dózisválasztás alapjául a felnőtteknél megfigyelthez hasonló raltegravir plazma-expozíció és minimális plazmakoncentráció elérése és az elfogadható rövidtávú biztonságosság szolgált. A dózisválasztást követően további betegeket vontak be a hosszútávú biztonságosság, tolerálhatóság és hatásosság értékelése érdekében. A 126 betegből 96 a raltegravir javasolt dózisát kapta (lásd 4.2 pont).

4. táblázat
Az IMPAACT P1066 vizsgálat kiindulási jellemzői, valamint a 24. és a 48. hét hatásossági eredményei
(2-18 éves kor)

Paraméter	Végleges dózis populáció	
	N = 96	
Demográfiai adatok		
Kor (év), középérték [korcsoport]	13 [2 – 18]	
Férfiak	49%	
Rassz		
Kaukázusi	34%	
Fekete	59%	
Kiindulási jellemzők		
Plazma HIV-1 RNS (log ₁₀ kópia/ml), átlag [tartomány]	4,3 [2,7 – 6]	
CD4 sejtszám (sejt/mm ³), középérték [tartomány]	481 [0 – 2361]	
CD4 százalékos arány, középérték [tartomány]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNS >100 000 kópia/ml	8%	
CDC HIV kategória B vagy C	59%	
Korábbi ART alkalmazás osztály szerint		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Válasz	Week 24	Week 48
A kiindulási értékhez képest ≥1 log ₁₀ HIV RNS csökkenést vagy <400 kópia/ml értéket ért el	72%	79%
Elérte a HIV RNS <50 kópia/ml értéket	54%	57%
(%)-ban mért átlagos CD4 sejtszám-növekedés a kiindulási értékhez képest	119 sejt/mm ³ (3.8%)	156 sejt/mm ³ (4.6%)

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

108 egészséges betegnél a DUTREBIS (150 mg lamivudin/300 mg raltegravir) fix dózisú kombinációs tabletta, valamint az egyes összetevők párhuzamos adásának (150 mg lamivudin és 400 mg raltegravir) biológiai hasznosulását összehasonlító vizsgálatát végezték el. A lamivudin a fix dózisú kombinációs tablettában, melyet a külön komponenst követően alkalmaztak, bioegyenértékű volt az önmagában adott lamivudinnal. A raltegravir a fix dózisú kombinációs tablettában nem volt bioegyenértékű a C12-re vonatkozólag, azonban a farmakokinetikai/farmakodinamikai modellezés alapján nem várható klinikailag jelentős eltérés a raltegravir expozícióban a fix dózisú kombinációs tablettában történő adást követően az önmagában adott raltegravirhoz képest.

Felszívódás

A DUTREBIS adásakor a raltegravir éhomi állapotban hozzávetőlegesen 1 órás $t_{\max}$ értékkel szívódik fel. Ez kissé gyorsabb, mint a raltegravir poloxamer gyógyszerforma esetén, amelynél a $t_{\max}$ hozzávetőlegesen 3 óra. A DUTREBIS raltegravir összetevőjének biohasznosulása éhomi állapotban hozzávetőlegesen 60%, amely magasabb, mint a raltegravir poloxamer gyógyszerforma esetén és ebből adódik az eltérés a raltegravir adagjában. Felszívódást követően, a lamivudin és a raltegravir eloszlása, metabolizációja és kiválasztódása hasonló a külön-külön adott referencia összetevőkéhez, melyek leírása az alábbi bekezdésekben található.

A lamivudin jól felszívódik a gyomor–bél traktusból, és a *per os* lamivudin biohasznosulása felnőtteknél 80–85% között van. A *per os* alkalmazást követően a maximális szérumkoncentráció ($C_{\max}$) kialakulásához átlagosan szükséges idő ($t_{\max}$) kb. 1 óra. Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálat alapján naponta kétszer 150 mg-os terápiás adagok esetén a lamivudin dinamikus egyensúlyi állapotban mért $C_{\max}$ és $C_{\min}$ középértéke (CV) 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (24%), ill. 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (27%). Az AUC középértéke (CV) egy 12 órás dózisintervallumban 4,7 $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ (18%). Naponta egyszer adott 300 mg-os terápiás adagok esetén a dinamikus egyensúlyi állapotban mért $C_{\max}$ és $C_{\min}$ középértéke (CV), valamint a 24 órás AUC sorrendben 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (26%), 0,04 $\mu\text{g/ml}$ (34%), illetve 8,9 $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ (21%).

A zidovudint lamivudinnal együtt adva a zidovudin expozíciója 13%-kal nő, és a plazma csúcskoncentráció 28%-kal emelkedik. Ez nem tekinthető jelentősnek a gyógyszerbiztonság szempontjából, így nincs szükség a dózis módosítására.

A raltegravirt egyszeri, szájon át adott dózisban, éhgyomorra kapó egészséges önkénteseknél végzett vizsgálatok alapján a raltegravir AUC és C_{max} értéke a 100 mg – 1600 mg közötti dózistartományon belül dózisarányosan növekszik. A raltegravir C_{12h} a 100 mg – 800 mg dózistartományon belül dózisarányosan nő, míg a 100 mg - 1600 mg dózistartományon belül a dózisaránynál kissé kevésbé nő. A dózisarányosság betegeknél nem került megállapításra.

Napi kétszeri adagolásnál a farmakokinetikai dinamikus egyensúlyi állapot gyorsan beáll, hozzávetőlegesen az adagolás első 2 napján. Az AUC és C_{max} esetén kismértékű akkumuláció lép fel, vagy nincs akkumuláció, a C_{12h} esetén kismértékű akkumuláció mutatkozott.

Összességében a raltegravir farmakokinetikájában jelentős variabilitás volt megfigyelhető. A BENCHMRK 1 és 2 vizsgálatban megfigyelt C_{12h} esetén a variációs együttható (coefficient of variation, CV) az alanyok közötti variabilitásra = 212% és a CV az alanyokon belül variabilitásra = 122%. A variabilitás oka lehet az a különbség, amely az étellel és más gyógyszerekkel való együttléssel mutatkozik. A DUTREBIS-szel végzett klinikai farmakológiai vizsgálatok összességében hasonló gyógyszerexpozíciót mutatnak, mint az egyes összetevők, a lamivudin és a raltegravir, beleértve raltegravir C_{12h} - és C_{max} -értékeinek hasonló variabilitását. Az egyes összetevőknél (lamivudin és raltegravir) tapasztalt farmakokinetikai tulajdonságok, a különleges betegcsoportokban való alkalmazás és a gyógyszerinterakciók a DUTREBIS-re is vonatkoznak.

Egy nyílt, egyszeres dózisé, randomizált, két periódusú, keresztetett elrendezésű vizsgálat a 20 egészséges nőnek és férfinek adott magas zsírtartalmú étel DUTREBIS-re gyakorolt hatását vizsgálta. Hasonló étkezés utáni és éhomi AUC értékeket és valamivel alacsonyabb C_{max} értékeket (23% a raltegravirnál és 21% a lamivudinnál) figyeltek meg a DUTREBIS-nél. Ezenkívül magasabb C_{12h} -szinteket (20% a raltegravirnál és 53% a lamivudinnál) figyeltek meg. Ezek a változások nem minősülnek klinikailag jelentősnek, ezért a DUTREBIS étellel vagy anélkül is bevehető.

Eloszlás

Intravénásan alkalmazott lamivudinnal végzett vizsgálatok szerint az átlagos eloszlási térfogat 1,3 l/kg. A megfigyelt eliminációs felezési idő 5–7 óra. Az átlagos szisztémás lamivudin-clearance kb. 0,32 l/óra/ttkg, döntően renális clearance útján (>70%), a szerves kationtranszport rendszeren keresztül.

A lamivudin farmakokinetikája a terápiás dózistartományban lineáris és korlátozott mértékben kötődik a fő plazmafehérjéhez, az albuminhoz (*in vitro* vizsgálatokban a szérumban albumin kötődés <16% - 35%).

Korlátozott mennyiségű adat szerint a lamivudin penetrál a központi idegrendszerbe és bejut a cerebrospinalis folyadékba (CSF). Az átlagos CSF/szérumban lamivudin koncentráció arány *per os* bevétele után 2-4 órával kb. 0,12. A penetráció tényleges mértéke, illetve ennek összefüggése a klinikai hatással még nincs tisztázva.

A raltegravir megközelítőleg 83%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez a 2 és 10 μ M közötti koncentrációtartományban.

A raltegravir könnyen átjutott a placentán patkányokban, de nem jutott be az agyba értékelhető mértékben.

Két, HIV-1-gyel fertőzött betegekkel végzett vizsgálatban, melyek során a betegek naponta kétszer 400 mg raltegravirt kaptak, a raltegravir könnyen kimutatható volt a cerebrospinalis folyadékban. Az első vizsgálatban (n=18) a cerebrospinalis folyadékban kimutatható koncentrációjának középértéke a vonatkozó plazmakoncentráció 5,8%-a volt (1% - 53,5% tartomány). A második vizsgálatban (n=16) a cerebrospinalis folyadékban kimutatható koncentrációjának középértéke a vonatkozó

plazmakoncentráció 3%-a volt (1% - 61% tartomány). Ezek a középérték-arányok hozzávetőleg 3-6-szor alacsonyabbak, mint a plazma raltegravir szabad frakciója.

Biotranszformáció és kiválasztás

Az aktív rész, az intracelluláris lamivudin-trifoszfát terminális felezési ideje a sejtekben elhúzódó (16-19 óra), a lamivudin plazmában mért felezési idejéhez (5-7 óra) viszonyítva.

A lamivudin túlnyomórészt a veséken keresztül, változatlan formában ürül. A metabolikus gyógyszerinterakciók valószínűsége a kismértékű máj metabolizmus (5-10%) és a csekély plazmaprotein kötődés miatt kicsi.

Vesekárosodásban szenvedő betegek körében végzett vizsgálatok szerint a veseműködés zavara befolyásolja a lamivudin eliminációját. A DUTREBIS nem adható 50 ml/perc alatti kreatinin-clearance-ű betegeknek (lásd 4.2 pont).

A trimetoprimmal, a ko-trimoxazol egyik komponensével való interakció terápiás adagok esetén a lamivudin expozíció 40%-os emelkedését okozza. Ez nem igényel dóziscsökkentést, kivéve, ha a betegnek vesekárosodása is van (lásd 4.5 és 4.2 pont). Ko-trimoxazol együttdadása lamivudinnal vesekárosodott betegeknek gondos mérlegelést igényel.

A raltegravir látszólagos terminális felezési ideje megközelítőleg 9 óra, ahol is az α -fázis felezési ideje rövidebb (~1 óra), amely az AUC nagy részéért felelős. Radioaktív izotóppal jelzett raltegravir egyszeri, szájon át adott dózisának beadását követően a dózis hozzávetőlegesen 51%-a ürült ki a széklettel, és 32%-a a vizelettel. A székletben csak a raltegravir volt jelen, aminek nagy része valószínűleg a raltegravir-glükuronid hidrolíziséből származik, ami az epébe választódik ki, amint azt a preklinikai vizsgálatokban tanulmányozott fajoknál megállapították. Két összetevő, nevezetesen a raltegravir és a raltegravir-glükuronid, kimutatható volt a vizeletben, és hozzávetőlegesen a dózis 9 és 23%-át tették ki. A legnagyobb mennyiségben keringő összetevő a raltegravir volt, és hozzávetőlegesen a dózis 70%-ának radioaktivitását mutatta, a plazma maradék radioaktivitását a raltegravir-glükuronid tette ki. Azok a vizsgálatok, amelyekben izoforma-szelektív kémiai inhibitorokat és cDNS-expresszált UDP-glükuroniltranszferázt (UGT) használtak, azt mutatják, hogy az UGT1A1 a fő enzim, amely a raltegravir-glükuronid kialakulásáért felelős. Így az adatok azt jelzik, hogy a raltegravir kiürülésének legfőbb mechanizmusa emberben az UGT1A1-mediált glükuronidáció.

UGT1A1 polimorfizmus

Egy összehasonlító elemzésben, amelyben 30, *28/*28 genotípusú vizsgálati alanyt hasonlítottak össze 27, vad típusú genotípussal rendelkező vizsgálati alannal, az AUC geometriai átlagértéke (90% CI) 1,41 (0,96, 2,09) volt, a C_{12h} geometriai átlagértéke pedig 1,91 (1,43, 2,55). Dózismódosításra nincs szükség genetikai polimorfizmus miatt csökkent UGT1A1-aktivitással bíró alanyoknál.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek

A DUTREBIS farmakokinetikájára vonatkozó klinikai vizsgálatot nem végeztek gyermekeknél. A DUTREBIS nem adható 6 évesnél fiatalabb, vagy 30 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek, mivel ebben a betegpopulációban az adagolás testtömeg-alapú.

A DUTREBIS lamivudin összetevőjének adagolási rendje gyermekeknél azonos az egyedüli összetevő (EPIVIR) adagolási rendjével.

A DUTREBIS (300 mg raltegravir) fix dózisu kombinációs tabletta nem volt bioegyenértékű a C12-re vonatkozólag, azonban a farmakokinetikai/farmakodinamikai modellezés alapján nem várható klinikailag jelentős eltérés a raltegravir expozícióban. A felnőttekre vonatkozó farmakokinetikai adatok felhasználásával, modellezés és szimuláció alapján, a gyermekeknél alkalmazott DUTREBIS-ben levő raltegravir várhatóan ugyanazokat az expozíciókat eredményezi, mint amelyek a felnőtteknél korábban biztonságosnak és hatásosnak bizonyultak.

A DUTREBIS farmakokinetikája 6 éves kor alatti gyermekek esetén nem került megállapításra.

Idősek

Az életkor miatt a DUTREBIS dózisának módosítására nincs szükség. A lamivudin alkalmazás utáni farmakokinetikáját 65 év feletti betegeknél nem vizsgálták. A raltegravir farmakokinetikájára a vizsgált korcsoportban (19 és 71 év között, ahol kevés (8) alany volt 65 év felett) azonban az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása.

Nem, rassz és BMI

A nem, a rassz és a testtömegindex (body mass index, BMI) miatt a DUTREBIS dózisának módosítására nincs szükség. Felnőtteknél nem voltak klinikailag jelentős eltérések a nem, a rassz és a testtömegindex (body mass index, BMI) tekintetében a raltegravir esetében.

Vesekárosodás

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem végeztek klinikai vizsgálatot DUTREBIS-szel. Az ajánlások az egyes összetevőkből származó, rendelkezésre álló adatokon alapulnak. A DUTREBIS nem adható olyan betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-e <50 ml/perc. A vesefunkciót a csökkent veseműködésre hajlamos betegeknél monitorozni kell. Ha a kreatinin-clearance szint 50 ml/perc alá csökken, a DUTREBIS-ről át kell állni az egyes összetevőivel történő kezelésre (lamivudin és raltegravir). Az adagolási útmutatás a DUTREBIS egyes összetevőire vonatkozó alkalmazási előírásokban található. Mivel a DUTREBIS dializálhatóságának mértéke nem ismert, a dialízis előtti gyógyszeradás kerülendő (lásd 4.2 pont).

A lamivudin farmakokinetikai tulajdonságait károsodott vesefunkciójú HIV-1 vírussal fertőzött felnőttek kis csoportjában határozták meg.

Az expozíció (AUC_{∞}), a C_{max} , és a felezési idő a csökkentő vesefunkcióval (a kreatinin-clearance jelzi) emelkedett. A lamivudin látszólagos teljes orális clearance-e (Cl/F) csökkent, mivel a kreatinin-clearance csökkent. A vesefunkció nem befolyásolta jelentősen a t_{max} -ot.

A raltegravir esetében, a gyógyszer változatlan formában történő kiválasztása vesén keresztül, az elimináció kevésbé jelentős útja. A raltegravir farmakokinetikájának egyik vizsgálatát súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegek körében végezték. Ezenkívül, a vesekárosodást értékelték az összetett farmakokinetikai elemzésben. Felnőtteknél nem volt klinikailag jelentős farmakokinetikai eltérés a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek és az egészséges alanyok között.

Májkárosodás

Májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem végeztek klinikai vizsgálatot a DUTREBIS-szel. Az ajánlások az egyes összetevőkből származó, rendelkezésre álló adatokon alapulnak. Enyhe vagy közepes mértékű májelégtelenség esetén a DUTREBIS dózismódosítására nincs szükség.

A lamivudin farmakokinetikai tulajdonságait károsodott májfunkciójú felnőttek esetében határozták meg. A csökkentő májfunkció nem változtatta meg a farmakokinetikai paramétereket, ezért károsodott májfunkciójú betegeknél nincs szükség a lamivudin dózisának módosítására. A lamivudin biztonságossága és hatásossága nem került megállapításra dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél.

A raltegravir elsődlegesen májglükuronidáción keresztül ürül ki. Felnőtteknél nem volt klinikailag jelentős farmakokinetikai eltérés a közepes májkárosodásban szenvedő betegek és az egészséges alanyok között. A súlyos májkárosodás hatásait a raltegravir farmakokinetikájára nem vizsgálták (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Farmakokinetika terhességben

A *per os* adott lamivudin farmakokinetikája késő terhességben hasonló volt a nem terhes nőkéhez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A DUTREBIS-szel állatokon nem végeztek vizsgálatokat. Az alábbi adatok a DUTREBIS egyes összetőivel (lamivudin és raltegravir) végzett külön vizsgálatokból származó eredményeken alapulnak.

Állatokon végzett toxikológiai vizsgálatokban nagy lamivudin adagok alkalmazásakor sem észleltek jelentősebb szervi toxicitást. A legmagasabb alkalmazott dózisok esetén a máj- és veseműködés jelzőiben figyeltek meg kisebb elváltozásokat, esetenként a máj tömegének csökkenésével együtt. Klinikailag releváns elváltozás a vörösvértestszám csökkenése és a neutropenia volt.

A raltegravir nem klinikai toxikológiai, hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukciós toxicitási és juvenilis toxicitási – vizsgálatait egereken, patkányokon, kutyákon és nyulakon végezték el. A maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíció hatásai azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Mutagenitás

A lamivudin nem volt mutagén a baktérium-tesztekben, de mint számos nukleozid-analóg, aktivitást mutatott egy *in vitro* citogenetikai vizsgálatban, valamint az egér-lymphoma vizsgálatban. A lamivudinnak nem volt genotoxikus hatása *in vivo*, a várható klinikai plazmakoncentrációknál 40-50-szer nagyobb plazmaszintet biztosító adagokban. A lamivudin *in vitro* mutagén hatását *in vivo* tesztekben nem tudták igazolni, ezért a lamivudin nem jelent genotoxikus kockázatot a kezelt betegek számára.

Egy majmokon végzett transzplacentáris genotoxikus vizsgálatban az önmagában adott zidovudint zidovudin és lamivudin kombinációval hasonlították össze, a humán adagoknak megfelelő expozíció mellett. A vizsgálat azt mutatta, hogy a kombinációnak kitett foetusokban *in utero* magasabb szinten maradt a nukleozid-analóg beépülése a DNS-be több foetalis szervben, és több telomer rövidülés mutatkozott, mint azokban, melyekben csak zidovudin expozíció volt. Ezeknek a megfigyeléseknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Nem mutattak ki mutagenitást vagy genotoxicitást raltegravirral végzett *in vitro* mikrobás mutagenézis (Ames) vizsgálatokban, *in vitro* alkáli elúciós DNS-töréletesztekben és *in vitro*, valamint *in vivo* kromoszómális aberráció vizsgálatokban.

Karcinogenitás

A patkányokon és egereken végzett, hosszútávú karcinogenitási vizsgálatok eredménye szerint a lamivudin nem mutatott semmiféle, emberre vonatkoztatható karcinogén veszélyt.

A raltegravir egy egereken végzett karcinogenitási vizsgálata nem igazolt karcinogén potenciált. A legmagasabb adagok mellett, azaz 400 mg/ttkg/nap a nőstényeknél, és 250 mg/ttkg/nap a hímeknél, a szisztémás expozíció a naponta kétszer adott 400 mg klinikai dózissal tapasztaltnál hasonló volt. Patkányokban orr/nasopharynx tumorokat (squamosus sejtes carcinoma) találtak napi 300 és 600 mg/ttkg dózissal a nőstényeknél, illetve napi 300 mg/ttkg dózissal a hímeknél. Ezek a neoplasiák lehetnek az orális szondatáplálással történő gyógyszeradagolás közben az orr/orrgarat nyálkahártyára leakadó és/vagy a belélegzett gyógyszer, és az ennek következtében kialakuló irritáció és gyulladás következményei. Valószínűleg ez a tervezett klinikai alkalmazás szempontjából korlátozott jelentőséggel bír. A mellékhatást még nem okozó szintnél a szisztémás expozíció mértéke hasonló volt a napi kétszeri 400 mg-os klinikai dózissal tapasztaltakhoz. A mutagenitás és klasztogenitás értékelésére végzett standard genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatok negatívak lettek.

Fejlődési toxicitás

A raltegravir nem bizonyult teratogénnek patkányok és nyulak fejlődési toxicitás vizsgálata során. Patkányoknál a többletbordákkal születés incidenciájának kismértékű emelkedése volt megfigyelhető olyan almoknál, ahol a raltegravir expozíció az AUC_{0-24 h} alapján a humán expozíció 4,4-szerese volt napi kétszer adott 400 mg esetén. Fejlődésre gyakorolt hatás nem volt megfigyelhető, ha az expozíció

az AUC_{0-24h} alapján a humán expozíció 3,4-szerese volt napi kétszer adott 400 mg esetén (lásd 4.6 pont). Nyulaknál hasonló jelenségek nem voltak megfigyelhetők.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Hipromellóz, 2910

Kroszkarmellóz-nátrium

Laktóz- monohidrát

Kolloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Mikrokristályos cellulóz

Filmbevonat

Hipromellóz

Laktóz- monohidrát

Triacetin

Sárga vas oxid

Indigókármin (E132) alumínium-lakk

Titán-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

A gyógyszer első felbontását követően a felhasználhatósági időtartam 30 nap 30 °C alatti hőmérsékleten.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE)-ből készült, gyermekbiztonsági hegesztett zárófóliával és zárókapakkal (HDPE) ellátott tartály.

Kiszerelés: 1 db, 60 tablettát tartalmazó tartály.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/995/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

DUTREBIS 150 mg /300 mg filmtabletta
lamivudin/raltegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg lamivudin és 300 mg raltegravir (káliumsó formájában) filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/995/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKAMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

DUTREBIS

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

DUTREBIS 150 mg /300 mg filmtabletta
lamivudin/raltegravir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg lamivudin és 300 mg raltegravir (káliumsó formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

MSD + logo

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/995/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKAMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmtabletta lamivudin/raltegravir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Ha Ön egy DUTREBIS-t szedő gyermek szülője, gyermekével együtt olvassa el figyelmesen az alábbi információkat.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a DUTREBIS és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DUTREBIS szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a DUTREBIS-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DUTREBIS-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a DUTREBIS és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a DUTREBIS

A DUTREBIS egy antiretrovirális (retrovírus-ellenes) gyógyszer, amelyet a HIV (humán immundeficiencia vírus) által okozott fertőzés kezelésére alkalmaznak. A lamivudinnak és raltegravirnak nevezett hatóanyagokat tartalmazza:

- A lamivudin a nukleozin-analóg reverz transzkriptáz gátló szereknek (NRTI-k) nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.
- A raltegravir a HIV-integráz szál transzfer gátló szereknek nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a DUTREBIS

A DUTREBIS-t a HIV (humán immundeficiencia vírus) kezelésére használják. A HIV vírus okozza a szerzett immunhiányos tünetegyüttes (Acquired Immune Deficiency Syndrome; AIDS) néven ismert betegséget.

A DUTREBIS-t más gyógyszerekkel együttadva olyan felnőttek, serdülők és 6 éves vagy annál idősebb, legalább 30 kg testtömegű gyermekek kezelésére használják, akik HIV fertőzöttek. Kezelőorvosa azért írta fel Önnek a DUTREBIS-t, hogy ennek segítségével szabályozza a HIV-fertőzését.

Hogyan hat a DUTREBIS

Más gyógyszerekkel együttesen alkalmazva a DUTREBIS:

- lecsökkentheti az Ön vérében található HIV szintjét (az úgynevezett „vírusterhelést”)
- megnövelheti a CD4-sejtek számát (ez egyfajta fehérvérsejt, amelynek fontos szerepe van az egészséges immunrendszer fenntartásában, mely segít legyőzni a fertőzéseket).

A HIV szintjének csökkentése a vérben javíthatja az immunrendszer működését. Ez azt jelenti, hogy szervezete eredményesebben képes küzdeni a fertőzések ellen.

A DUTREBIS segít meggátolni a „HIV integráz” nevű enzim képződését is. Ez az enzim szükséges a HIV vírus szaporodásához.

A DUTREBIS nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést.

2. Tudnivalók a DUTREBIS szedése előtt

Ne szedje a DUTREBIS-t

- ha allergiás a raltegravirra, a lamivudinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha nem biztos benne, a DUTREBIS alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tudnia kell, hogy az DUTREBIS nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést. Ez azt jelenti, hogy továbbra is kialakulhatnak Önnél a HIV-betegséggel kapcsolatos fertőzések és egyéb megbetegedések, ha a DUTREBIS-t nem a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedi.

A DUTREBIS alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- korábban előfordult Önnél depresszió vagy pszichiátriai betegség. A raltegravirt (a DUTREBIS egyik hatóanyaga) szedő betegek egy részénél depresszióról számoltak be – beleértve az öngyilkossági gondolatokat és öngyilkos magatartást is – főként olyan betegeknél, akiknek depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepelt a kórtörténetében.
- Önnél veseproblémája van. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy megváltoztatja az Ön adagját, a DUTREBIS-ben található hatóanyagokat külön-külön alkalmazva.
- ha valaha májbetegségben szenvedett, beleértve a hepatitisz B-t és a hepatitisz C-t is. Kezelőorvosa számításba veheti az Ön májárosodásának súlyosságát, mielőtt eldönti, hogy szedheti-e ezt a gyógyszert. Ne hagyja abba a DUTREBIS szedését kezelőorvosa utasítása nélkül.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre (vagy nem biztos benne), a DUTREBIS alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A HIV-fertőzés továbbadása

A HIV-fertőzés a fertőzött betegek vérével való érintkezéssel, vagy a betegekkal történő nemi érintkezéssel terjedő betegség. Ezen gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, bár a hatásos kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

Figyeljen a mellékhatásokra

A DUTREBIS okozhat néhány olyan mellékhatást, amelyekről beszélnie kell kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. A mellékhatásokról további információkat talál a 4. pontban.

Bőrproblémák

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha kiütések alakulnak ki Önnél. A raltegravirt (a DUTREBIS egyik hatóanyaga) szedő néhány betegnél súlyos és életveszélyes bőrreakciókat, és allergiás reakciókat jelentettek.

Izomproblémák

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha megmagyarázhatatlan izomfájdalmat, - érzékenységet vagy -gyengeséget tapasztal a gyógyszer szedése során.

Fertőzések

Azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet észlel, mint például:

- láz és/vagy rossz közérzet.

Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunistafertőzés szerepel, röviddel a HIV elleni kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladáshoz vezető jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben.

Az opportunistafertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek több hónappal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet észlel, mint például:

- izomgyengeség, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeség, szívdobogásérzés, remegés vagy hiperaktivitás.

Tejsavas acidózis

A DUTREBIS vagy a hozzá hasonló gyógyszerek egyes betegeknél a májbetegséggel járó, „tejsavas acidózis”-nak nevezett mellékhatást okozhatják. A tejsavas acidózis oka a tejsav felhalmozódása a szervezetben. Ritkán jelentkezik (1000 emberből legfeljebb 1-et érinthet), de ha előfordul, általában a kezelés megkezdése után néhány hónappal fejlődik ki. Életveszélyes is lehet, mert hatására romolhat a belső szervek működése.

- A tejsavas acidózis nagyobb valószínűséggel fejlődik ki májbetegségben szenvedőknél vagy elhízott (nagymértékben túlsúlyos) embereknél, különösen nőknél.

A kezelés során kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy nem jelentkeznek-e Önnél a tejsavas acidózis jelei.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a tejsavas acidózis bármely alábbi tünetét észleli, vagy más olyan tünetet tapasztal, amely aggasztja Önt:

- mély, szapora nehézlégzés, álmoság, a végtagok zsibbadása vagy gyengesége, hányinger, hányás, gyomorfájdalom.

Csontproblémák

Néhány betegnél, akik kombinált HIV-kezelést kapnak, kialakulhat egy csontbetegség, amelyet csontelhalásnak neveznek (osteonekrózis, amelyet a csont vérellátásának megszűnése okoz). Ez nagyobb valószínűséggel fordulhat elő hosszútávú HIV-kezelés esetén, az immunrendszer súlyosabb károsodása vagy túlsúly esetén, illetve alkohol fogyasztása vagy a kortikoszteroidoknak nevezett egyéb gyógyszerek szedésekor.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az osteonekrózis bármely alábbi tünetét tapasztalja:

- ízületi merevség, sajgó érzés és fájdalom (különösen a csípőben, térdben és a vállban) és mozgási nehézség.

A test formájának megváltozása

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha alakjának megváltozását tapasztalja. Kombinált retrovírus elleni kezelésben részesülő embereknél alakváltozás léphet fel a zsírosodás megváltozása következtében:

- zsír tűnhet el a lábokról, a karról és az arcról; zsírtöbblet halmozódhat fel a has körül, a melleken vagy a belső szervekben; zsírpúp (bölénypúpnak is nevezik) alakulhat ki a nyak hátsó részén. Ezen jelenségek oka és hosszútávú hatásuk még nem ismert.

A DUTREBIS-nek vagy az egyéb retrovírus elleni szereknek lehetnek egyéb, vérvizsgálattal kimutatható hatásai:

- a vér tejsavszintjének emelkedése, ami ritka esetben tejsavas acidózist okozhat; a cukor és zsírok (trigliceridek és koleszterin) szintjének emelkedése a vérben; inzulinrezisztencia (tehát ha

Ön cukorbeteg, a megfelelő vércukorszint biztosítása érdekében lehet, hogy meg kell változtatnia inzulin adagját).

Gyermekek és serdülők

A DUTREBIS 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a DUTREBIS

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a DUTREBIS kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel.

A DUTREBIS-t nem szabad együtt alkalmazni az alábbi gyógyszerekkel. Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervez:

- lamivudin tartalmú gyógyszereket – a HIV vagy a hepatítisz B kezelésére használják
- raltegravir vagy emtricitabin tartalmú gyógyszereket – a HIV kezelésére használják
- a ko-trimoxazol nagy adagjait – fertőzések kezelésére használják
- trimetoprimet – fertőzések kezelésére használják
- interferonokat ribavirinnel vagy anélkül – a hepatítisz kezelésére használják
- kladribint – a hajás sejtes leukémia kezelésére használják
- savlekötő szereket, melyek alumíniumot és/vagy magnéziumot tartalmaznak – a gyomorégés kezelésére használják. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy Ön milyen egyéb szert szedhet.
- rifampicint – bizonyos fertőzések, pl. tuberkulózis kezelésére használják. A rifampicin csökkentheti a raltegravir (a DUTREBIS egyik összetevője) szintet. Amennyiben rifampicint szed, kezelőorvosa fontolóra veheti gyógyszer adagjának módosítását a DUTREBIS-ben található gyógyszerek külön alkalmazásával.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- A DUTREBIS szedése terhesség alatt nem javasolt.
- A HIV-fertőzött nőknek nem szabad szoptatniuk, mert a csecsemők az anyatejen keresztül HIV-vel fertőződhetnek. Csecsemője megfelelő táplálásával kapcsolatban kérje kezelőorvosa tanácsát.

Ha Ön terhes vagy szoptat, kérje kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember tanácsát, mielőtt bármilyen gyógyszer szedését megkezdene.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne kezeljen gépeket, ne vezessen, és ne kerékpározzon, ha a gyógyszer bevitelét követően szédülni kezd.

A DUTREBIS filmtabletta laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a DUTREBIS-t?

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben kérdése van, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez. A DUTREBIS-t más, HIV elleni gyógyszerekkel együtt kell szedni.

Mennyit kell bevenni

Felnőttek, gyermekek és serdülők

A készítmény ajánlott adagja 1 tablettát naponta kétszer.

Hogyan kell bevenni

- Egyben nyelje le a tablettát (ne törje össze és ne rágja szét).
- Ez a gyógyszer étellel, itallal együtt, vagy ezek nélkül is bevehető.

Ha az előírtnál több DUTREBIS-t vett be

Ne vegyen be több tablettát a kezelőorvos által előírtnál. Ha mégis túl sok tablettát venne be, forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni a DUTREBIS-t

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha 6 órán belül veszi észre, azonnal be kell vennie a tablettát. Ha 6 óránál később veszi észre, hagyja ki a gyógyszer bevételét és a következő adagot a szokásos időben vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja a DUTREBIS szedését

Fontos, hogy pontosan úgy szedje a DUTREBIS-t, ahogy azt kezelőorvosa előírta. Ne hagyja abba a szedését, mivel:

- nagyon fontos, hogy minden HIV elleni gyógyszerét a kezelőorvos által előírt módon és időben vegye be. Ez segíti gyógyszereinek hatásos működését, és egyben csökkenti annak esélyét, hogy a gyógyszerei többé ne legyenek képesek felvenni a harcot a HIV-vel szemben (amit más néven gyógyszerrezisztenciának hívnak).
- Amikor DUTREBIS-készletei kezdenek kifogyni, szerezzen be további adagokat kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Nagyon fontos, hogy ne maradjon gyógyszer nélkül, még rövid ideig sem, mert a vírus mennyisége a vérben már akkor is emelkedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését rövid időre abbahagyja. Ez azt is jelentheti, hogy a HIV-vírus ellenállóvá válik a DUTREBIS-szel szemben, és ez esetben a kezelése nehezebbé válhat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a DUTREBIS is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A DUTREBIS két gyógyszert tartalmaz: a lamivudint és a raltegravirt. A DUTREBIS-ben található egyes gyógyszerek mellékhatásai az alábbiak.

Súlyos mellékhatások

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja:

Ezek nem gyakoriak (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- herpesz-fertőzések, beleértve az övsömört
- vérszegénység, beleértve a vashiány miatt kialakuló vérszegénységet
- fertőzés vagy gyulladás jelei és tünetei
- mentális zavarok
- öngyilkossági szándék vagy kísérlet
- a gyomor gyulladásos megbetegedése
- májgyulladás (hepatítisz); A hepatítisz által okozott tünetek a következők lehetnek: hasfájás, hányinger és hányás; étvágytalanság; sárgaság (a bőr és a szemfehérje besárgulása)
- májelégtelenség (leáll a máj működése, ami súlyos vérzést, duzzanatot, és légzési nehézséget okozhat)

- allergiás kiütés (például piros pöttyök vagy kiütések, néha hólyagos vagy duzzadt bőrrel)
- bizonyos fajta veseproblémák, beleértve azokat az állapotokat, amikor a vese nem tudja a káros anyagokat és a felesleges vizet eltávolítani a véráramból. A káros anyagok és a folyadékok felhalmozódása egyéb szervrendszerekre is hatással van és komplikációkhoz vezet
- az ajánlottnál magasabb gyógyszeradag bevétele

Ezek ritkák (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- tejsavas acidózis – a jelek közé tartozik a mély, szapora, nehézlégzés, a bágyadtság, a zsibbadt vagy erőtlén végtagok, a hányinger (émelygés) vagy hányás, a gyomorfájdalom.

Azonnal keressen fel orvost, ha a fenti mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Egyéb mellékhatások

- **Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)
- szédülés; fejfájás
- hányinger (émelygés) vagy hányás, hasmenés, gyomorfájdalom
- fáradtság, erőtlenség, alvászavar (inszomnia)
- láz, általános rossz közérzet
- izomfájdalom vagy –diszkomfort, ízületi fájdalom
- köhögés, irritáció az orrban vagy orrfolyás
- bőrkiütés, hajhullás (alopécia)
- csökkent étvágy
- különös álmok; rémálmok; rendellenes viselkedés; nagyfokú szomorúság és értéktelenség érzése
- forgó jellegű szédülés
- puffadás; fokozott gázképződés a gyomorban vagy a belekben; gyomorrontás; bőfőgés
- kiütések (darunavirrel együtt alkalmazva gyakrabban)
- a májenzim-értékek megemelkedése a vérben; rendellenes fehérvérsejtek; emelkedett vérsírszint (például koleszterin és trigliceridek); a nyálmirigyek vagy a hasnyálmirigy enzimszintjének megemelkedése

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- a hajhagymák fertőzése; influenza; vírusos eredetű bőrfertőzés; felső légúti fertőzés (mint pl. az orrüreg vagy az a körül elhelyezkedő orrmelléküregek fertőzése, megfázás); nyirokcsomó (a nyakban, a hónaljban vagy az ágyékban lévő mirigyek) fertőzés
- szemölcs
- a fertőzést leküzdő fehérvérsejtek alacsony száma; fájdalmas vagy duzzadt mirigyek (nyirokcsomók) a nyakban, a hónaljban és az ágyékban
- allergiás reakció;
- étváagnövekedés; cukorbetegség; magas vércukorszint; nagyfokú szomjúság; nagyfokú súlycsökkenés; testsír rendellenesség
- szorongás; zavarodottság érzése; hangulatromlás; hangulatváltások; pánikroham
- memóriaromlás; idegösszenyomatás okozta kézfájdalom; figyelemzavar; hirtelen testhelyzetváltoztatáskor fellépő szédülés; rendellenes ízérzékelés; fokozott álomosság; energiahány; feledékenység; migrénes fejfájás; csökkent tapintásérzés, a karok és/vagy a lábak zsibbadása vagy gyengesége; bizsergés; álomosság; tenziós fejfájás; remegések; rossz alvásminőség
- látászavar
- bűgás, sziszegés, fűtülés, csengés vagy egyéb folyamatos zaj hallása a fülben
- szívdobogásérzés; lelassult szívverés; felgyorsult vagy szabálytalan szívverés
- hőhullám; magas vérnyomás
- érdes, reszelős hang vagy erőltetett hangképzés; orrvérzés; orrdugulás
- felhási fájdalom; kellemetlen érzés a végbél környékén; székrekedés; szájszárazság; gyomorégés; nyeléskor fellépő fájdalom; a hasnyálmirigy gyulladása (pankreátitisz);

fekély vagy fájdalom a gyomorban vagy a bélrendszer felső szakaszában; végbélvérzés; kellemetlen érzés a gyomorban; íngyulladás; nyelvduzzanat, a nyelv kivörösödése vagy fájdalma

- a máj elzsírosodása
- akne; szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása; bőrvörösség; a zsírszövet rendellenes eloszlása a testen, amelybe beletartozhat a lábak, a karok és az arc zsírvesztése, valamint a hasi zsírréteg növekedése; nagyfokú izzadás; éjszakai izzadás; az ismétlődő vakarózás miatt a bőr megvastagodása és viszketése; bőrsérülés; bőrszárazság
- hátfájás, csont/izomfájdalom; izomérzékenység vagy -gyengeség; nyakfájás; végtagfájdalom; íngyulladás; a csont ásványi anyag-tartalmának csökkenése
- vesekő; éjszakai vizelet; veseciszta
- merevedési zavarok; a mellék duzzanata férfiaknál; a menopauzával összefüggő tünetek
- kellemetlen érzés a mellkasban; hidegrázás; az arc duzzanata; nyugtalanság; duzzanat a nyakon; a kezek, bokák vagy lábak duzzanata; fájdalom
- csökkent vérlemezkeszám (a vér alvadást elősegítő összetevője); csökkent vese-funkciót jelző vérvizsgálati eredmény; az izomenzimek szintjének emelkedése a vérben; cukor jelenléte a vizeletben; vörösvértestek jelenléte a vizeletben; súlygyarapodás; a derékméret növekedése; csökkent fehérjeszint (albumin) a vérben; a véralvadási idő meghosszabbodása, vérvizsgálattal kimutatott alacsony vörösvértestszám (anémia)

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- az arc, a nyelv vagy a torok duzzanatával járó, súlyos allergiás reakció, ami nyelési vagy légzési nehézséget okozhat
- az izomszövet lebomlása
- májbetegségek, úgymint a bőr és a szemfehérje besárgulása, májnagyobbodás vagy zsírmáj
- az amiláz nevű enzim vérvizsgálattal kimutatott szintjének emelkedése

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- a csontvelő azon, vérvizsgálattal kimutatható képességének elvesztése, hogy új vörösvértesteket termeljen (tisztán vörösvértest aplázia)

További mellékhatások gyermekekben és serdülőknél

- hiperaktivitás

A raltegravir-kezelés alatt jelentettek izomfájdalmat, -érzékenységet vagy -gyengeséget.

A HIV fertőzött betegek körében magasabb a rák kialakulásának kockázata, mint a nem fertőzöttek körében. Klinikai vizsgálatok során a raltegravir-kezelés alatt álló betegekben a rákos megbetegedések előfordulási aránya hasonló volt a másfajta HIV elleni kezelésben részesülő betegek körében megfigyelt arányhoz.

Forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha a fenti mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a DUTREBIS-t tárolni

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a DUTREBIS

- A készítmény hatóanyaga a lamivudin és a raltegravir. Egy tablettát 150 mg lamivudin és 300 mg raltegravirt tartalmaz (kálium formájában).
- Egyéb összetevők: hipromellóz (2910), kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, és mikrokristályos cellulóz. Ezenkívül a filmbevonat a következő inaktív összetevőket tartalmazza: hipromellóz, laktóz-monohidrát, triacatin, sárga vas oxid, indigókármin (E132) alumínium-lakk és titán-dioxid.

Milyen a DUTREBIS külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A filmtabletta ovális, zöld, egyik oldalán „144” jelöléssel ellátva. Egy fajta kiszerelés kapható: 1 db, 60 tablettát tartalmazó tartály.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 2 319 3737
info-ma-bg@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

EE

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

EL

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 60
msdromania@merck.com

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt