

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg lamivudin og 300 mg raltegravir (sem kalíum).

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 39,70 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Græn, sporöskjulaga tafla, merkt „144“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

DUTREBIS er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum til meðferðar á HIV-veirusýkingu (HIV-1) hjá fullorðnum, unglingum og börnum frá 6 ára aldri og sem vega a.m.k. 30 kg án núverandi eða fyrri vísbendinga um veiruónæmi gegn veirulyfjum í flokkunum InSTI (integrase strand transfer inhibitors (hemlar á flutning við samþættingu strengja)) og NRTI (nucleoside reverse transcriptase inhibitors (núkleosíða bakrihemlar)) (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð HIV-sýkinga á að hefja meðferðina.

Skammtar

DUTREBIS á að nota í samsettri meðferð með öðrum virkum andretróveirulyfjum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Fullorðnir, unglingar og börn (frá 6 ára og upp að 12 ára sem vega a.m.k. 30 kg)

Ráðlagður skammtur er ein tafla (150 mg lamivudin/300 mg raltegravir) tvisvar á sólarhring.

Raltegravir er einnig fánlegt sem tuggutafla fyrir börn sem vega a.m.k. 11 kg og sem mixtúrukyni, dreifu fyrir ungbörn og smábörn frá 4 vikna aldri sem vega a.m.k. 3 kg en minna en 20 kg. Sjá samantek á eiginleikum lyfs fyrir tuggutöflur og mixtúrukyni, dreifu fyrir frekari upplýsingar um skammtun.

Lamivudin er einnig fánlegt sem mixtúra fyrir börn eldri en þriggja mánaða sem eru innan við 14 kg að þyngd og sjúklinga sem geta ekki gleypst töflur.

Hámarksskammtur er ein tafla tvisvar á sólarhring.

Ráðleggingar ef skammtur gleymist

Ef innan við 6 klst. eru liðnar frá þeim tíma sem átti að taka DUTREBIS er sjúklingum ráðlagt að taka ávísðan skammt af DUTREBIS eins fljótt og hægt er. Ef ekki kemur í ljós að skammtur hafi gleymst fyrir en rúmlega 6 klst. eftir að hann er venjulega tekinn á ekki að taka skammtinn sem gleymdist en taka næsta skammt eins og venjulega.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lamivudins og raltegravirs hjá öldruðum (sjá kafla 5.2). Því skal gæta varúðar við notkun DUTREBIS hjá þessum sjúklingahópi. Þar sem lamivudin skilst að verulegu leyti út um nýru og auknar líkur eru á skertri nýrnastarfsemi hjá öldruðum á að fylgjast með nýrnastarfsemi. Ef nýrnastarfsemi er skert getur verið nauðsynlegt að skipta úr meðferð með DUTREBIS í meðferð með öðru hvoru innihaldsefninu (lamivudin eða raltegravir). Sjá SmPC fyrir viðkomandi innihaldsefni DUTREBIS fyrir skammtaleiðbeiningar.

Skert nýrnastarfsemi

DUTREBIS er ekki ætlað sjúklingum með kreatínínhreinsun <50 ml/mín. Fylgjast á með nýrnastarfsemi hjá þeim sjúklingum sem líklegt er að séu með skerta nýrnastarfsemi. Ef kreatínínhreinsun minnkar í <50 ml/mín. á að skipta meðferð með DUTREBIS út fyrir stök innihaldsefni (lamivudin og raltegravir). Sjá SmPC fyrir viðkomandi innihaldsefni DUTREBIS fyrir skammtaleiðbeiningar. Þar sem ekki er þekkt í hve miklum mæli hægt er að fjarlægja DUTREBIS með himnuskilun á að forðast gjöf lyfsins fyrir himnuskilun (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta DUTREBIS hjá sjúklingum með væga eða meðal kerta lifrarstarfsemi. Öryggi og verkun lamivudins og raltegravirs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Því skal gæta varúðar við notkun DUTREBIS hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

DUTREBIS er ekki ætlað börnum yngri en 6 ára. Hjá börnum yngri en 6 ára og þeim sem vega minna en 30 kg þarf að aðlaga skammta fyrir sitt hvort innihaldsefni DUTREBIS. Sjá SmPC fyrir viðkomandi innihaldsefni DUTREBIS fyrir skammtaleiðbeiningar. Fyrirliggjandi upplýsingar koma fram í kafla 5.1 og 5.2.

Lyfjagiöf

Til inntöku.

DUTREBIS töflur má gefa með eða án fæðu.

Töflurnar á að gleypa heilar, þær má hvorki mýlja né tyggja.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðar orð og varúðarreglur við notkun

Ekki er mælt með DUTREBIS til einlyfjameðferðar.

Þunglyndi

Greint hefur verið frá þunglyndi, þ.m.t. sjálfsvígshugleiðingum og -hegðun, sérstaklega hjá sjúklingum með fyrri sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm. Gæta skal varúðar við notkun DUTREBIS hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.

Skert nýrnastarfsemi

DUTREBIS er ekki ætlað sjúklingum með kreatínínhreinsun <50 ml/mín. Fylgjast á með nýrnastarfsemi hjá þeim sjúklingum sem líklegt er að séu með skerta nýrnastarfsemi. Ef kreatínínhreinsun minnkar í <50 ml/mín. á að skipta meðferð með DUTREBIS út fyrir stök innihaldsefni (lamivudin og raltegravir) (sjá kafla 4.2). Sjá SmPC fyrir viðkomandi innihaldsefni DUTREBIS fyrir skammtaleiðbeiningar.

Tækifærissýkingar

Sjúklingar sem fá lamivudín eða önnur andretróveirulyf geta eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og önnur vandamál sem fylgja HIV-sýkingu. Sjúklingar ættu því að vera undir nánu klínísku eftirliti hjá sérfræðingum með reynslu í meðferð á þessum HIV tengdu sjúkdómum.

HIV smit

Sjúklingum skal bent á að núverandi andretróveirumeðferð lækna ekki HIV og að ekki hefur verið sýnt fram á að hún komi í veg fyrir HIV smit með blóði. Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi virkni með andretróveirumeðferð minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Veirufraðilegur brestur og myndun ónæmis

Almennt kom fram talsverður breytileiki hjá sjúklingum og milli sjúklinga hvað lyfjahvörf raltegravírs varðar (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Raltegravír hefur tiltölulegan lágan erfðafræðilegan ónæmisþröskuld. Því skal nota DUTREBIS samhliða öðru virku andretróveirulyfi, hvenær sem mögulegt er, til að minnka líkun á veirufraðilegum meðferðarbresti og þróun lyfjaónæmis (sjá kafla 5.1).

Brisbólga

Mjög sjaldgæf dæmi eru um brisbólgu við notkun lamivudíns. Hins vegar er ekki ljóst hvort þessi tilvik voru vegna andretróveirumeðferðar eða undirliggjandi HIV-sjúkdóms. Meðferð með DUTREBIS á að stöðva tafarlaust ef klínísk einkenni eða frávík í raunsóknaniðurstöðum benda til brisbólgu.

Mjólkursýrublóðsýring

Greint hefur verið frá mjólkursýrublóðsýringu, venjulega samfara mikilli lifrarstækkun og fituhrörnun í lifur í tengslum við notkun núkleosíða bakritahemla. Fyrstu merki (einkenni hækkaðra mjólkursýrugilda) eru m.a. væg einkenni frá meltingarvegi (ógleði, uppköst og kviðverkir), almennur slappleiki, lysterleysi, þyngdartap, einkenni frá endunarvegi (hraður og/eða djúpur andardráttur) eða einkenni frá taugakerfi (þ.m.t. máttleysi).

Mjólkursýrublóðsýring leiðir oft til dauða og henni getur fylgt brisbólga, lifrar- eða nýrnabilun.

Mjólkursýrublóðsýring kemur yfirleitt fram eftir nokkurra mánaða meðferð.

Meðferð með núkleosíða bakritahemlum á að stöðva ef vart verður við fyrstu einkenni hækkaðra mjólkursýrugilda, blóðsýringu af völdum efnaskipta/mjólkursýru, stækkun lifrar eða hratt hækkanði gildi amínótransferasa.

Gæta skal varúðar þegar núkleosíða bakritahemlar eru gefnir sjúklingum (sérstaklega of feitum konum) með lifrarstækkun, lifrabólgu eða aðra þekkta áhættuþætti lifrarsjúkdóma eða lifrarhrönnunar (þ.m.t. ókveðin lyf og áfengi). Sjúklingar sem einnig eru sýktir af lifrabólgu C og fá alfa interferon og ribavírín geta verið í sérstakri hættu.

Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem eru í aukinni áhættu.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta DUTREBIS hjá sjúklingum með væga eða meðalskerta lifrarstarfsemi. Öryggi og verkun lamivudíns og raltegravírs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með verulega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Því skal gæta varúðar við notkun DUTREBIS hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lifrarstarfsemi verður oftár óeðlileg meðan á samsettri andretróveirumeðferð stendur hjá sjúklingum með röskun á lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar, þ.m.t. langvinn lifrabólga. Fylgjast skal vel með

Þessum sjúklingum samkvæmt hefðbundnum starfsvenjum. Ef fram koma vísbendingar um versnun lifrarsjúkdóms hjá þessum sjúklingum skal íhuga tímabundna eða endanlega stöðvun meðferðar.

Sjúklingar með HIV sem einnig eru með lifrabólgu B eða C

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C og eru á samsettri andretróveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Læknar eiga að fara eftir nágildandi leiðbeiningum um HIV meðferð til þess að hámarksstjórn á HIV sýkingunni náist hjá sjúklingum sem eru einnig með lifrabólgu B. Þegar um samhliða meðferð við lifrabólgu B eða C er að ræða er vísað í samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfja til frekari upplýsinga. Ef meðferð með DUTREBIS er hætt hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B er reglulegt eftirlit með niðurstöðum lifrarprófa og merkjum um eftirmyndun HBV ráðlagt, þar sem bráð versnun lifrabólgu getur átt sér stað þegar lamivudinmeðferð er hætt.

Beindrep

Þótt orsökina sé talin fjölþætt (þ.m.t. barksteranotkun, áfengisneysla, veruleg ónæmisbæling, har líkamsþyngdarstuðull) hafa beindrepstilfelli verið tilkynnt, sérstaklega hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa lengi verið á samsettri andretróveirumeðferð. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknis ef þeir fá óþægindi og verki í liði, stífleika í liði eða eiga erfitt með hreyfingar.

Fitukyrkingur

Samsett andretróveirumeðferð hefur verið tengd endurdreifingu líkamlegra (fitukyrkingur) hjá HIV-sjúklingum. Nokkuð skortir á þekkinguna á því hvernig þetta gerist. Kenningar hafa verið uppi um samband á milli fituuppsöfnunar í innryflum og próteasahemla og neyrnunar og núkleosíðabakritahemla. Aukin hætta á fitukyrkingi hefur verið tengd einstaklingsbundnum þáttum svo sem hærri aldri og lyfjatengdum þáttum svo sem aukinni lengd andretróveirumeðferðar og tengdum truflunum á efnaskiptum. Mat á líkamlegum merkjum um endurdreifingu fitu ætti að vera hluti af klínískri skoðun. Íhuga ætti mælingu á lípíðagildum í sermi og blóðsykri úr fastandi sýnum. Lípíðaröskun ætti að meðhöndla í samræmi við klínískt ástand sjúklings (sjá kafla 4.8).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með verulega ónæmisbrest, við upphaf samsettrar andretróveiru-meðferðar, getur komið fram bólgusvöðun við einkennalausum tækifærissýkingavöldum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svöðun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Mikilvæg dæmi eru sjónubólga vegna cytómegaróveiru, útbreiddar og/eða staðbundnar sýkingar af völdum mýkobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis carinii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þörf krefur. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun, þó er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Truflun á starfsemi hvatbera

Sýnt hefur verið fram á að núkleosíða- og núkleotíðabakritahemlar valda mismiklum skemmdum á hvatberum *in vitro* og *in vivo*. Greint hefur verið frá skertri starfsemi hvatbera hjá HIV-neikvæðum ungboðnum, sem hafa verið útsett fyrir núkleosíðabakritahemlum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu. Hælsu aukaverkanir sem skráðar hafa verið eru breyttur blóðhagur (blóðleysi, daufkyrningafæð) og efnaskiptatruflanir (hækkun mjólkursýru í blóði, hækkun lípasa í blóði). Þessi áhrif eru oft tímabundin. Sérkomnar truflanir á taugastarfsemi hafa verið skráðar (vöðvastífleiki (hypertonia), krampar og óeðlilegt atferli). Hvort truflanir á taugastarfsemi eru tímabundnar eða varanlegar er ekki vitað enn sem komið er. Fylgjast á náið með börnum sem hafa verið útsett fyrir núkleosíða- eða núkleotíðabakritahemlum í móðurkviði, einnig þeim sem eru HIV neikvæð, bæði með klínískri skoðun og blóðrannsóknun og einnig ætti að rannsaka þau til fullnustu með tilliti til skertrar starfsemi hvatbera ef einkenni um slíkt er að ræða.

Vöðvakvilli og rákvöðvalýsa

Greint hefur verið frá vöðvakvilla og rákvöðvalýsu við notkun raltegravirs. Gæta skal varúðar við notkun DUTREBIS hjá sjúklingum sem hafa einhvern tíma fengið vöðvakvilla eða rákvöðvalýsu, eða

ef einhverjir þættir eru fyrir hendi sem auka líkur á þessum sjúkdómum, þ.m.t. notkun annarra lyfja sem hafa verið tengd þessum sjúkdómum (sjá kafla 4.8).

Samhliða gjöf annarra lyfja

DUTREBIS á ekki að nota með öðrum lyfjum sem innihalda lamivudin, raltegravir eða lyfjum sem innihalda emtricitabin.

Ekki er mælt með að lamivudin sé notað í samsettri meðferð með cladribini (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf raltegravirs og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál og magnesíum dró úr plasmabéttni raltegravirs. Ekki er mælt með gjöf DUTREBIS samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda ál og/eða magnesíum (sjá kafla 4.5).

DUTREBIS á ekki að nota samhliða rifampicini vegna lækkunar plasmabéttni raltegravirs (sjá kafla 4.5), áhrif á verkun raltegravirs eru ekki þekkt. Ef notkun rifampicins er óhjákvæmleg er hægt að skipta úr meðferð með DUTREBIS í meðferð með öðru hvoru innihaldsefninu (lamivudin og raltegravir). Sjá SmPC fyrir viðkomandi innihaldsefni DUTREBIS fyrir skammtaleiðbeiningar.

Auk þess skal gæta varúðar þegar DUTREBIS er notað ásamt öðrum öflugum tridín fosfat glucuronosyltransferasa (UGT) 1A1 virkja.

Alvarleg húð- og ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá verulegum og hugsanlega lífshættulegum og banvænum viðbrögðum í húð hjá sjúklingum sem nota raltegravir, í flestum tilvikum samhliða notkun annarra lyfja sem tengjast þessum viðbrögðum. Meðal þessara tilvika voru Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardrep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis). Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum sem lýsa sér með útbrotum, almennum einkennum og stundum truflun á starfsemi lifrara, þ.m.t. lifrabílnun. Ef fram koma merki eða einkenni alvarlegra húðviðbragða eða ofnæmisviðbragða (þ.m.t., en ekki einskorðað við, alvarleg útbrot eða útbrot með hita, almennan lasleika, þreytu, vöðva- eða liðverki, blöðrur, sár í munni, tárubólgu, bjúg í andliti, lifrabólgu, eósíníklafföld, ofnæmisbjúg) skal hætta tafarlaust notkun DUTREBIS og annarra lyfja sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum. Fylgjast skal með klínísku ástandi, þ.m.t. lifraramínótransferasa, og hafa viðeigandi meðferð. Dráttur á stöðvun meðferðar með DUTREBIS eða öðrum lyfjum, sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum, eftir að alvarleg útbrot koma fram getur leitt til lífshættulegra viðbragða.

Útbrot

Útbrot voru algengari hjá meðferðarreindum sjúklingum, sem fengu meðferð sem innihélt raltegravir og darunavir, samanborið við sjúklinga sem fengu raltegravir án darunavirs eða darunavir án raltegravirs (sjá kafla 4.5).

Laktósi

DUTREBIS fyllir húðaðar töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Miðliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem DUTREBIS inniheldur lamivudin og raltegravir geta milliverkanir sem eru þekktar fyrir hvort eini fyrir sig einnig orðið við notkun DUTREBIS. Rannsóknir á milliverkunum þessara efna hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

CYP3A tekur ekki þátt í umbrotum lamivudins. Því eru litlar líkur á milliverkunum við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli þessa kerfis (t.d. próteasa hemla)

In vitro rannsóknir benda til þess að raltegravir sé ekki hvarfefni cytókróm P450 (CYP) ensímanna, hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A, virki ekki CYP3A4 og hamli ekki P-glýkóprótein miðluðum flutningi. Á grundvelli þessara upplýsinga er ekki

búist við að raltegravir hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni þessara ensíma eða P-glýkópróteins.

Brotthvarf lamivudins er aðallega með virkum útskilnaði um nýru með katjónaflutningskerfi. Hafa þarf í huga líkur á milliverkunum við önnur lyf sem gefin eru samhliða, einkum þegar virkur útskilnaður um nýru með katjónaflutningskerfi er aðalútskilnaðarleið t.d. trimetoprim. Brotthvarf annarra lyfja (t.d. ranitidin, cimetidin) er aðeins að hluta til með þessum verkunarhætti og sýnt hefur verið fram á að þau milliverka ekki við lamivudin. Brotthvarf núkleosíða bakritahemla (t.d. didanosin, zidovudin) er ekki með þessum verkunarhætti og ólíklegt er að þau milliverki við lamivudin.

Samkvæmt *in vitro* og *in vivo* rannsóknum fer brotthvarf raltegravirs að mestu fram með umbrotum fyrir tilstilli UGT1A1 miðlaðrar glúkúröntengingar.

Þó svo að *in vitro* rannsóknir bendi til þess að raltegravir hamli ekki úridíndífosfat (UDP)-glúkúrónósýltransferösum (UGT) 1A1 og 2B7, bendir ein klínísk rannsókn til að einhverjir mismunir UGT1A1 geti átt sér stað *in vivo* byggt á sýnilegum áhrifum á bilirúbínglúkúröntengingunni. Samt sem áður er ólíklegt að áhrifin séu það mikil að þau leiði til klínískt mikilvægra milliverkana lyfja.

Talsverður breytileiki á lyfjahvörfum raltegravirs kom fram milli sjúklinga og einnig hjá sama sjúklingi. Eftirtalдар upplýsingar um milliverkanir lyfja byggjast á faldmeðaltali (geometric mean), ekki er hægt að segja nákvæmlega fyrir um einstaklingsbundin áhrif á sjúklinga.

Rannsókn á milliverkunum DUTREBIS og etravirins gáfu til kynna að engar milliverkanir sem skipta máli klínískt væru á milli raltegravirs og etravirins, með tilliti til raltegravirs. Ekki þarf að aðlaga skammta þegar þessi lyf eru gefin saman.

Gjöf 160 mg/800 mg af trimetoprim/sulfametoxazol hafði í för með sér 40% aukningu á blóðþéttni lamivudins, vegna trimetoprimþáttarins; sulfametoxazolþátturinn hafði ekki áhrif. Hins vegar er ekki þörf á að aðlaga skammta DUTREBIS nema sjúklingur hafi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Lamivudin hefur engin áhrif á lyfjahvörf trimetoprimis eða sulfametoxazols. Ef samtímis notkun trimetoprimis/sulfametoxazols og DUTREBIS er ákveðin, þarf að fylgjast klínískt með sjúklingum. Forðast skal samhliða notkun DUTREBIS og trimetoprim/sulfametoxazol í stórum skömmtum við meðferð á *Pneumocystis carinii* lungnaþöngu (PCP) og bogfrymlasótt (toxoplasmosis).

Væg hækkun á C_{max} (28%) fyrir zidovudin kom fram þegar lyfin voru gefin samtímis en hins vegar varð ekki marktæk breyting á heildarþéttninni (AUC). Zidovudin hefur engin áhrif á lyfjahvörf lamivudins (sjá kafla 5.2).

In vitro hindrar lamivudin innanfrumu fosfórýleringu cladribins sem bendir til hugsanlegrar hættu á minni virkni cladribins við samhliða notkun við klínískar aðstæður. Sumar klínískar niðurstöður benda einnig til mögulegrar milliverkunar lamivudins og cladribins. Vegna þessa er ekki mælt með samhliða notkun DUTREBIS og cladribins (sjá kafla 4.4).

Í rannsóknum á milliverkunum hafði raltegravir ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf etravirins, maraviroc, tenofovirs, getnaðarvarnarlyfja með hormónum, metadons, midazolams eða boceprevirs.

Í nokkrum rannsóknum kom í ljós að samhliða gjöf raltegravirs með darunaviri dró lítilsháttar úr plasmabéttni darunavirs, en ástæða þeirra áhrifa er ekki þekkt. Samt sem áður virðast áhrif raltegravirs á plasmabéttni darunavirs ekki vera klínískt mikilvæg.

DUTREBIS á ekki að nota samhliða rifampicini. Rifampicin dregur úr plasmabéttni raltegravirs, áhrif á verkun raltegravirs eru ekki þekkt. Ef notkun rifampicins er óhjákvæmileg er hægt að skipta meðferð með DUTREBIS út fyrir meðferð með öðru hvoru innihaldsefninu (lamivudin og raltegravir). Sjá SmPC fyrir viðkomandi innihaldsefni DUTREBIS fyrir skammtaleiðbeiningar. Þar sem raltegravir er einkum umbrotið fyrir tilstilli UGT1A1 skal gæta varúðar þegar DUTREBIS er gefið samhliða öflugum virkjum UGT1A1. Áhrif annarra öflugra virkja á ensím sem umbrjóta lyf, svo sem fenytoins og fenobarbitals, á UGT1A1 eru ekki þekkt. Nota má lyf sem eru ekki eins öflugir virkjar (t.d. efavirenz,

nevirapin, etravirin, rifabutin, glúkórkortikóíða, jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*), pioglitazon) með DUTREBIS.

Samhliða gjöf DUTREBIS og lyfja sem vitað er að eru öflugir hemlar UGT1A1 (t.d. atazanavir) getur aukið plasmabéttni raltegravirs. UGT1A1 hemlar, sem eru ekki eins öflugir (svo sem indinavir og saquinavir), geta einnig aukið plasmabéttni raltegravirs en í minna mæli miðað við atazanavir. Auk þess getur tenofovir aukið plasmabéttni raltegravirs, þótt ástæða þeirra áhrifa sé ekki þekkt (sjá töflu 1). Í klínískum rannsóknum notaði stór hluti sjúklinga atazanavir og/eða tenofovir, bæði eru lyf sem auka plasmabéttni raltegravirs, í bestu grunnmeðferð. Öryggi hjá sjúklingum sem notuðu atazanavir og/eða tenofovir var almennt svipað öryggi hjá sjúklingum sem notuðu ekki þessi lyf. Því er skammtaáðlögun DUTREBIS ekki nauðsynleg.

Samhliða gjöf DUTREBIS og sýrubindandi lyfja sem innihalda tvígildar málmkátjónir getur skort frásog raltegravirs vegna klóbindingar sem leiðir til lækkunar á plasmabéttni raltegravirs. Taka sýrubindandi lyfs sem inniheldur ál og magnesíum innan 6 klst. eftir gjöf raltegravirs lætur það verulega plasmabéttni raltegravirs. Þess vegna er ekki mælt með samhliða gjöf DUTREBIS og lyfja sem innihalda ál og/eða magnesíum. Samhliða gjöf raltegravirs og sýrubindandi kalsíumkarbónats lækkar plasmabéttni raltegravirs, þó er þessi milliverkun ekki talin hafa klíníska þýðingu. Þess vegna er ekki þörf á skammtaáðlögun þegar DUTREBIS er gefið samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda kalsíumkarbónat.

Samhliða gjöf DUTREBIS með öðrum lyfjum sem hækka sýrustig (pH) í maga (t.d. omeprazol og famotidin) getur hraðað frásogi raltegravirs og leitt til aukinnar plasmabéttni raltegravirs (sjá töflu 1). Öryggi hjá undirhópum sjúklinga sem tóku prótónpumpuhemla (H₂-blokka í 3. stigs rannsóknum var sambærilegt og hjá þeim sem tóku ekki þessi sýrubindandi lyf. Því þarf ekki að aðlaga skammta DUTREBIS við samhliða notkun með prótónpumpuhemlum (H₂ blokkum).

Milliverkanir innihaldsefna DUTREBIS og lyfja sem gefin eru samhliða eru talin upp í töflu 1.

Tafla 1
Upplýsingar um milliverkanir á lyfjum sem innihaldsefna DUTREBIS og annarra lyfja

Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (verkunarháttur, ef þekktur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf DUTREBIS
ANDRETRÓVEIRULYF		
Próteasahemlar		
atazanavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg tvisvar á dag)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C _{12klst.} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (UGT1A1 hömlun)	Ekki þörf á að aðlaga DUTREBIS skammt.
atazanavir/ritonavir/lamivudin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	
tipranavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg tvisvar á dag)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C _{12klst.} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (UGT1A1 virkjun)	Ekki þörf á að aðlaga DUTREBIS skammt.
tipranavir/ritonavir/lamivudin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	
Bakritahemlar sem ekki eru nukleosíð (NNRTI)		
efavirenz/raltegravir (raltegravir 400 mg í einum skammti)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C _{12klst.} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (UGT1A1 virkjun)	Ekki þörf á að aðlaga DUTREBIS skammt.

Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (verkunarháttur, ef þekktur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf DUTREBIS
efavirenz/lamivudin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	
etravirin/raltegravir (raltegravir 400 mg tvisvar á dag)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12 klst.} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 virkjun) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C _{12 klst.} ↑ 17% etravirin C _{max} ↑ 4%	Ekki þörf á að aðlaga DUTREBIS skammt eða etravirín skammt.
etravirin/DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamivudin/300 mg raltegravir)	raltegravir AUC ↑ 8% raltegravir C _{max} ↑ 20% raltegravir C _{12klst.} ↓ 14%	
Núkleosíð/núkleotíð bakritahemlar		
emtricitabin	Milliverkun lyfjanna hefur ekki verið rannsökuð	Ekki er ráðlagt að nota DUTREBIS samtímis lyfjum sem innihalda emtricitabin þar sem bæði lamivudin (í DUTREBIS) og emtricitabin eru cytidinhliðstæður (þ.e. hætta á innanfrumu milliverkunum) (sjá kafla 4.4)
tenofovir/raltegravir (raltegravir 400 mg tvisvar á dag)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C _{12klst.} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (orsök milliverkunar óþekkt) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C _{24 klst.} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Ekki þörf á að aðlaga DUTREBIS skammt eða tenofovir dísóproxíl fúmarat skammt.
tenofovir/lamivudin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	
zidovudin/lamivudin	lamivudin PK ↔ zidovudin C _{max} ↑ 28% zidovudin AUC ↔	Ekki þörf á að aðlaga DUTREBIS skammt eða zidovudin skammt.
zidovudin/raltegravir	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	
cladribin/raltegravir	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	Samhliða notkun DUTREBIS og cladribin er ekki ráðlögð.
cladribin /lamivudin	Milliverkun lamivudins og cladribins hugsanleg vegna hömlunar á innanfrumu fosforýleringu cladribins, af völdum lamivudins.	

Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (verkunarháttur, ef þekktur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf DUTREBIS
CCR5 hemlar		
maraviroc/raltegravir (raltegravir 400 mg tvisvar á dag)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12 klst.} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (orsök milliverkunar óþekkt) maraviroc AUC ↓ 14% maraviroc C _{12 klst.} ↓ 10% maraviroc C _{max} ↓ 21%	Ekki þörf á að aðlaga DUTREBIS skammt eða maraviroc skammt.
maraviroc/lamivudin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	
LYF VIÐ LIFRARBÓLGU C VEIRUSÝKINGU		
NS3/4A próteasahemlar		
boceprevir/raltegravir (raltegravir 400 mg í einum skammti)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12 klst.} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% boceprevir AUC ↓ 2% boceprevir C _{8klst.} ↓ 26% boceprevir C _{max} ↓ 7% (orsök milliverkunar óþekkt)	Ekki þörf á að aðlaga DUTREBIS skammt eða boceprevir skammt.
boceprevir/lamivudin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	
SÝKLALYF		
Lyf við mýkóbakteríum		
rifampicin/raltegravir (raltegravir 400 mg í einum skammti)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C _{12klst.} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (UGT1A1 virkjun)	Samhliða gjöf rifampicins og DUTREBIS er ekki ráðlögð. Ef samhliða gjöf með rifampicin er óhjákvæmileg má skipta DUTREBIS út fyrir meðferð með öðru hvoru innihaldsefninu (lamivudin og raltegravir). Sjá SmPC fyrir viðkomandi innihaldsefni DUTREBIS fyrir skammtaleiðbeiningar (sjá kafla 4.4).
rifampicin/lamivudin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	

Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (verkunarháttur, ef þekktur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf DUTREBIS
trimethoprim/sulfamethoxazol/raltegravir	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	Ekki þörf á að aðlaga DUTREBIS skammt eða trimethoprim /sulfamethoxazol skammt nema nýrnastarfsemi sé skert (sjá kafla 4.2). Forðast á samhliða gjöf DUTREBIS og co-trimoxazol í stórum skömmtum við meðferð á <i>Pneumocystis carinii</i> lungnabólgu (PCP) og bogfryrnásött (toxoplasmosis).
trimethoprim/sulfamethoxazol/lamivudin	lamivudin AUC ↑40% trimethoprim PK ↔ sulfamethoxazol PK ↔	
RÓANDI LYF		
midazolam/raltegravir (raltegravir 400 mg tvisvar á dag)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Ekki þörf á að aðlaga DUTREBIS skammt eða midazolam skammt.
midazolam/lamivudin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	Þessar niðurstöður benda til þess að raltegravir sé hvorki virkir né hemill CYP3A4, og að raltegravir muni því væntanlega ekki hafa áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4.

Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (verkunarháttur, ef þekktur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf DUTREBIS
SÝRUBINDANDI LYF SEM INNIHALDA MÁLMKATJÓNIR		
sýrubindandi lyf sem innihalda ál og magnesíumhýdroxíð/raltegravir (raltegravir 400 mg tvisvar á dag)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C _{12 klst.} ↓ 63% raltegravir C _{max} ↓ 44% <u>2 klst. fyrir gjöf raltegravirs</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C _{12 klst.} ↓ 56% raltegravir C _{max} ↓ 51% <u>2 klst. eftir gjöf raltegravirs</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C _{12 klst.} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 24% <u>6 klst. fyrir gjöf raltegravirs</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C _{12 klst.} ↓ 50% raltegravir C _{max} ↓ 10% <u>6 klst. eftir gjöf raltegravirs</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C _{12 klst.} ↓ 49% raltegravir C _{max} ↓ 10% (klóbinding málmkatjóna)	Sýrubindandi lyf sem innihalda ál og magnesíum lækka plasmabéttni raltegravirs. Ekki er mælt með gjöf DUTREBIS samhliða sýrubindandi lyfjum sem innihalda ál og/eða magnesíum.
ál og magnesíum hýdroxíð, sýrubndandi lyf/lamivudin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	
sýrubindandi lyf sem innihalda kalsíumkarbónat/raltegravir (raltegravir 400 mg tvisvar á dag)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C _{12 klst.} ↓ 32% raltegravir C _{max} ↓ 52% (klóbinding málmkatjóna)	Ekki þörf á að aðlaga DUTREBIS skammt.
sýrubindandi lyf sem innihalda kalsíumkarbónat /lamivudin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	
H2 BLOKKAR OG PRÓTONUPUMPUHEMLAR		
omeprazol/raltegravir (raltegravir 400 mg tvisvar á dag)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C _{12 klst.} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (aukinn leysanleiki)	Ekki þörf á að aðlaga DUTREBIS skammt.
omeprazol/lamivudin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	
famotidin/raltegravir (raltegravir 400 mg tvisvar á dag)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12 klst.} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (aukinn leysanleiki)	Ekki þörf á að aðlaga DUTREBIS skammt.
famotidin/lamivudin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	
HORMÓNAGETNAÐARVARNARLYF		
ethinyl estradiol norelgestromin/raltegravir (raltegravir 400 mg tvisvar á dag)	ethinyl estradiol AUC ↓ 2% ethinyl estradiol C _{max} ↑ 6% norelgestromin AUC ↑ 14% norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Ekki þörf á að aðlaga DUTREBIS skammt eða skammt getnaðarvarnarlyfja með

Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkanir (verkunarháttur, ef þekktur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf DUTREBIS
ethinyl estradiol norelgestromin/lamivudin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	hormónum (sem byggja á estrogeni og/eða progesteroni)
VERKJALYF AF ÓPÍUMFLOKKI		
metadon/raltegravir (raltegravir 400 mg tvisvar á dag)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Ekki þörf á aðlögun DUTREBIS skammts eða metadon skammts.
metadon/lamivudin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð	

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

DUTREBIS á ekki að nota á meðgöngu

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um notkun raltegravirs á meðgöngu, en fjöldi miðurstaðna hjá konum sem fengu lamivudin á meðgöngu (yfir 1.000 tilvik þar sem um var að ræða útsetningu) benda ekki til vansköpunaráhrifa. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æðun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Fyrir sjúklinga sem einnig eru sýktir af lifrabólgu og fengu DUTREBIS og verða síðan barnshafandi, skal hafa í huga að lifrabólgan getur hugsanlega komið upp aftur ef notkun DUTREBIS er hætt.

Trúflun á starfsemi hvatbera

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* og *in vivo* að núkleosíða- og nukleotíða bakritahemlar valda, á misháu stigi, skemmdum á hvatberum. Greint hefur verið frá trúflunum á starfsemi hvatbera hjá ungbörnum sem útsett voru fyrir núkleosíða bakritahemlum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

Skráning andretróveirumeðferðar á meðgöngu

Settur hefur verið á fót gagnagrunnur fyrir skráningu upplýsinga um andretróveirumeðferð á meðgöngu til þess að fylgjast með sjúklingum, sem hafa fyrir slysi fengið DUTREBIS á meðgöngu, með tilliti til afdrifa móður og fósturs. Læknar eru hvattir til að skrá sjúklinga í þennan gagnagrunn.

Þegar ákvörðun er tekin um að nota andretróveirulyf til meðferðar við HIV-sýkingu hjá þunguðum konum og um leið að minnka hættu á HIV-smiti til nýburans skal það vera almenn regla að taka tillit til upplýsinga úr dýrarannsóknunum og til klínískrar reynslu hjá þunguðum konum við mat á öryggi fóstursins.

Brjóstagjöf

Brjóstagjöf er ekki ráðlögð meðan á notkun DUTREBIS stendur. Til þess að koma í veg fyrir HIV-smit er mælt með ráðlagð að HIV-sýktar mæður hafi börn sín ekki á brjósti.

Eftir innösku var lamivudin skilið út í brjóstamjólk í svipuðum styrkleika og finnst í sermi.

Ekki er vitað hvort raltegravir berst í brjóstamjólk. Hins vegar berst raltegravir í mjólk hjá rottum.

Þegar 600 mg/kg/dag voru gefin móðurdýri hjá rottum var meðalþéttni virka efnisins 3-sinnum meiri í mjólk en í plasma.

Frjósemi

Upplýsingar um áhrif DUTREBIS á frjósemi hjá mönnum liggja ekki fyrir. Engin áhrif á frjósemi komu fram í rannsóknum hjá karl- og kvenkyns rottum við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, sem leiddi til 3-falt meiri útsetningar en við ráðlagða skammta hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá sundli hjá nokkrum sjúklingum meðan á meðferð sem inniheldur raltegravir sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar sérstaklega á DUTREBIS. Öryggi DUTREBIS byggist á öryggisupplýsingum um hvort innihaldsefni DUTREBIS fyrir sig (lamivudin og raltegravir).

Aukaverkanirnar sem oftast var greint frá meðan á meðferð með lamivudini stóð voru höfuðverkur, ógleði, slappleiki, þreyta, einkenni frá nefi, niðurgangur og hósti. Aukaverkanirnar sem oftast var greint frá meðan á meðferð með raltegraviri stóð voru höfuðverkur og ógleði.

Greint hefur verið frá mjólkursýrublóðsýringu sem getur verið banvæn, venjulega samfara með killi lifrarstækkun og fituhrörnun í lifur í tengslum við notkun núkleosíðhliðstæða (sjá kafla 4.4).

Greint var frá krabbameini hjá sjúklingum sem fengu raltegravir ásamt öðrum andrettróveirulyfjum, bæði hjá meðferðarreyndum sjúklingum og þeim sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Krabbameinstegundir og tíðni ákveðinna krabbameina voru eins og við var búið hjá afar ónæmisbældu þýði. Í þessum rannsóknum var hættan á að fá krabbamein sambærileg í hópunum sem fengu raltegravir og í hópunum sem fengu samanburðarlyf.

Annars til fjórða stigs frávik í niðurstöðum blóðrannsókna á kreatínínasa komu fram hjá sjúklingum sem fengu raltegravir. Greint hefur verið frá vöðvakvilla og rákvöðvalýsu. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum sem hafa einhvern tíma fengið vöðvakvilla eða rákvöðvalýsu eða ef einhverjir þættir eru fyrir hendi sem auka líkur á þessum sjúkdómum, þ.m.t. notkun annarra lyfja sem hafa verið tengd þessum sjúkdómum (sjá kafla 4.4).

Samsett andrettróveirumeðferð hefur verið tengd endurdreifingu líkamsfitu (lipodystrophy) hjá HIV sjúklingum, þ.m.t. minnkun á fitu undir húð á stlimum og í andliti, aukinni fitu í kviðarholi og innnyflum, ofstækkun brjóstá og fitusöfnun aftan á hálsi (buffalo hump).

Samsett andrettróveirumeðferð hefur verið tengd efnaskiptatruflunum eins og hækkun þríglyseríða og kólesteróls í blóði, insúlínviðnámi, hækkun sykurs og mjólkursýru í blóði (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá beindepstílvikum, sérstaklega hjá sjúklingum með almennt þekkta áhættuþætti, langt genginn HIV sjúkdóm, eða hafa lengi verið á samsettri meðferð með andrettróveirulyfjum. Tíðni þessa er óþekkt (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með HIV sem eru með verulegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andrettróveirumeðferðar getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun, þó er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Tafla með aukaverkunum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við meðferð á HIV með lamivudin og/eða raltegravir (eingöngu eða samhliða annarri andrettróveirumeðferð).

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu eru taldar upp hér að neðan eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er flokkuð sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Lamivudin og/eða raltegravir (eingöngu eða samhliða annarri andretróveirumeðferð)*
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	sjaldgæfar	kynfæraherpes, hársliðursbólga, maga- og garnabólga, ristill (<i>herpes zoster</i>), sýkingar af völdum herpesveiru, ristill, influensa, graftarkýli í eitlum, frauðvörtur (<i>molluscum contagiosum</i>), nefkoksbólga, sýkingar í efri hluta öndunarvegna
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	sjaldgæfar	totuvarta á húð (skin papilloma)
Blóð og eitlar	sjaldgæfar	járnskortsblóðleysi, verkir í eitlum, eitlastækkarir, dauðkyrningafæð og blóðleysi (hvort tveggja getur stundum verið alvarlegt), blóðflagnafæð
	Koma örsjaldan fyrir	rauðkornabrestur
Ónæmiskerfi	sjaldgæfar	ónæmisendurvirkjunarheilkeni (immune reconstitution syndrome), lytaofnæmi, ofnæmi
Efnaskipti og næring	algengar	minnkuð matarlyst
	sjaldgæfar	kröm (cachexia), fytmyndun, blóðfituröskun, hækkun kólesteról í blóði, blóðsykurshækkun, blóðfituhækkun, óeðlilega mikil matarlyst, aukin matarlyst, ofþorsti, truflun á fitumyndun
Geðræn vandamál	algengar	óeðlileg draumar, svefnleysi, martraðir, óeðlilegt atferli, þunglyndi
	sjaldgæfar	geðraskanir, sjálfsvígstilraunir, kvíði, ringlunarástand, geðdeyfð, alvarlegt þunglyndi, erfiðleikar með að festa svefn aftur (middle insomnia), breyting á skapi, felmturskast, svefntruflanir, sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígshegðun (sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um geðsjúkdóma)
Taugakerfi	algengar	sundl, höfuðverkur, skynhreyfiofþvirkni
	sjaldgæfar	minnisleysi, miðtaugarþvingun í úlnliðsgöngum (carpal tunnel syndrome), vitsmunaröskun, athyglisröskun, stöðubundið sundl, truflun á bragðskyni, svefnsækni, minna skynnæmi, svefnhöfði, minnisskerðing, mígreni, útlægur taugakvilli, náladofi, svefnhöfði, spennuhöfuðverkur, skjálfti, skert svefngæði
Augu	sjaldgæfar	sjónskerðing
Eyru og vöðvarhús	algengar	svimi
	sjaldgæfar	eyrnasuð
Hjarta	sjaldgæfar	hjartsláttarónot, gúlshægsláttur (sinus bradycardia) aukaslög frá sleglum
Æðar	sjaldgæfar	hitakóf, háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	algengar	hósti, nefstífla
	sjaldgæfar	raddtruflun, blóðnasir
Meltingarfæri	algengar	uppbembdur kviður, niðurgangur, vindgangur, ógleði, uppköst, meltingartruflun, kviðverkur eða krampar

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Lamivudin og/eða raltegravir (eingöngu eða samhliða annarri andretróveirumeðferð)*
	sjaldgæfar	magabólga, óþægindi í kvið, verkir í efri hluta kviðar, eymsli í kvið, óþægindi í endaparmi og endaparmsopi, hægðatregða, munnþurrkur, óþægindi undir bringspölum, skeifugarnarbólga með fleiðrum, ropi, vélindabakflæðissjúkdómur, tannholdsbólga, tungubólga, sársauki við kyngingu, brisbólga, magasár, blæðing frá endaparmi
Lifur og gall	sjaldgæfar	lifrabólga, fituhrörnun í lifur, lifrabólga vegna áfengisneyslu, lifrabilun
Húð og undirhúð	algengar	útbrot, hárlós
	sjaldgæfar	þrymlabólur, húðbólga sem líkist þrymlabólum, þurr húð, roði, rýrnun í andliti, óhöfleg svitamyndun, fiturýrnun, áunninn fitukyrkingur, fitusöfnun, nætursviti, kláðahnúðar (prurigo), kláði, útbreiddur kláði, dröfn útbrot, dröfnuörðuútbrot, kláðauðbrot, húðskemmdir, ofsakláði, húðþurrkur, Stevens Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almenn einkenni (DRESS)
	mjög sjaldgæfar	ofnæmishjúgur
Stoðkerfi og stoðvefur	algengar	liðverkur, voovakvillar
	sjaldgæfar	hóubólga, bakverkir, verkir í síðu, verkir í stoðkerfi, vöðvaþrautir, verkur í hálsi, beingisnun, verkur í útlimum, sinarbólga, rákvöðvalýsa
Nýru og þvagfæri	sjaldgæfar	nýrnabilun, nýrnabólga, nýrnasteinar, næturþvaglát, belgmein í nýra (renal cyst), skerðing á nýrnastarfsemi, píplu- og millivefsnýrnabólga (tubulointerstitial nephritis)
Æxlunarfæri og brjóst	sjaldgæfar	ristruflanir, brjóstastækkun hjá körlum, einkenni tíðahvarfa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkoma-töl	algengar	þröttleysi, þreyta, slappleiki, hiti
	sjaldgæfar	óþægindi fyrir brjósti, hrollur, bjúgur í andliti, aukning á fituvef, taugaóstyrkur, fyrirferð undir kjálkabarði, útlægur bjúgur, verkir
Rannsóknarútsöður	algengar	afbrigðilegar eítílfrumur, hækkun lifrarensíma (AST,ALT), hækkun þriglýseríða í blóði, hækkun lípasa, hækkuð blóðþéttni amýlása frá brisi

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Lamivudin og/eða raltegravir (eingöngu eða samhliða annarri andretroveirumeðferð)*
	sjaldgæfar	minnkun heildarfjölda dauðfyrningai, hækkun alkalísks fosfata, lækkun albúmins í blóði, hækkun amýlase í blóði, hækkun bilirúbíns í blóði, hækkun kólesteróls í blóði, hækkun kreatínins í blóði, blóðsykurshækkun, hækkun þvagefnis í blóði, hækkun kreatínín fosfókínasa, hækkun fastandi blóðsykurs, sykur í þvagi, hækkun háþéttuþróteins, hækkun á INR (international normalised ratio), hækkun lágbéttuþróteins, fækkun blóðflagna, rannsóknir blóðkorn í þvagi, aukið mittisummál, þyngdaraukning, fækkun hvítra blóðkorna
Áverkar og eitranir	sjaldgæfar	ofskömmun fyrir slysi

*Upplýsingar um aukaverkanir byggjast á hvoru innihaldsefni DUTREBIS fyrir sig.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Fyrir hverja af eftirfarandi klínískum aukaverkunum var a.m.k. eitt alvarlegt tilvik: kynfæraáblástur, blóðleysi, ónæmisendurvirkjunarheilkenni, þunglyndi, geðraskanir, sjálfsvíg, stíflaunir, magabólga, lifrabólga, nýrnabilun, of stór skammtur fyrir slysi.

Í klínískum rannsóknum á meðferðarreyndum sjúklingum voru útbrot, óháð orsök, algengari hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravir og darunavir, samanborið við sjúklinga sem fengu raltegravir án darunavirs eða darunavir án raltegravirs. Tíðni útbrot sem rannsakandi taldi meðferðartengd var svipuð í hópunum. Tíðni útbrot að telnu til liti til útsetningar (af öllum orsökum) var 10,9 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravir og darunavir, 4,2 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu raltegravir án darunavirs og 3,8 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu darunavir án raltegravirs, en tíðni lyfjatengdra útbrot var 2,4 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt raltegravir og darunavir, 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu raltegravir án darunavirs, og 2,3 fyrir hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu darunavir án raltegravirs. Útbrot sem sáust í klínískum rannsóknum voru væg til miðlungs mikil og ekki þurfti að hætta meðferð vegna þeirra (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem einnig eru með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C.

Meðferðarreyndir sjúklingar (N = 114/699 eða 16%; lifrabólga B = 6%, lifrabólga C = 9%, lifrabólga B og lifrabólga C = 1%) og sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður (N = 34/563 eða 6%; lifrabólga B = 1%, lifrabólga C = 2%, lifrabólga B + lifrabólga C = 0,2%) sem einnig voru með langvinna (er ekki bráða) virka lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu uppfylltu skilyrði fyrir þátttöku í III. stigs rannsóknum ef upphafsgildi niðurstöðna rannsókna á lifrarstarfsemi voru ekki yfir 5-földum eðlilegum efri mörkum. Almennt var öryggi raltegravirs hjá sjúklingum sem voru einnig með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu, svipað og hjá þeim sem voru ekki með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu, þó tíðni óeðlilegra gilda AST og ALT hjá báðum meðferðarhópum hafi verið dálítið hærri í undirhópi þeirra sem voru einnig með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu. Annars stigs frávík eða frávík á hærri stigi í niðurstöðum blóðrannsókna, sem sýndu versnun miðað við upphafsgildi AST, ALT eða heildarbilirúbíns, komu fram í viku 96 hjá 29% (AST), 34% (ALT) og 13% (heildarbilirúbín) meðferðarreyndra sjúklinga sem voru einnig með lifrabólgu og fengu raltegravir, samanborið við 11%, 10% og 9%, talið upp í sömu röð, hjá öllum öðrum þátttakendum sem fengu raltegravir. Annars stigs frávík eða frávík á hærri stigi í niðurstöðum blóðrannsókna sem sýndu versnun miðað við upphafsgildi AST, ALT eða heildarbilirúbíns komu fram í viku 240 hjá 22% (AST), 44% (ALT) og 17% (heildarbilirúbín) sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð áður, sem voru einnig með lifrabólgu og fengu meðferð með raltegravir, samanborið við 13%, 13% og 5%, talið upp í sömu röð, hjá öllum öðrum þátttakendum sem fengu raltegravir.

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram eftir markaðssetningu raltegravirs: blóðflagnafæð, sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígshægðun (sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um geðsjúkdóma),

lifrabílgun, Stevens Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almenn einkenni (DRESS), rákvöðvalýsa.

Börn

DUTREBIS er ekki ætlað börnum yngri en 6 ára eða sjúklingum sem vega minna en 30 kg þar sem skammtar byggjast á þyngd hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Raltegravir var rannsakað hjá 126 HIV-1-sýktum börnum og unglingum á aldrinum 2 til 18 ára, sem höfðu fengið andretróveirumeðferð áður, í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum í IMAACT P1066 (sjá kafla 5.1 og 5.2). Af þessum 126 sjúklingum fengu 96 ráðlagðan skammt af raltegraviri.

Hjá þessum 96 börnum og unglingum var tíðni, tegund og alvarleiki lyfjatengdra aukaverkana til loka 48. viku sambærilegur við það sem sást hjá fullorðnum.

Einn sjúklingur fékk 3. stigs lyfjatengdar klínískar aukaverkanir, skynhreyfiofyrirbætur, óeðlileg atferli og svefnleysi; einn sjúklingur fékk 2. stigs alvarleg lyfjatengd ofnæmisútbrot.

Hjá einum sjúklingi komu fram 4. stigs lyfjatengd frávík á niðurstöðum rannsólanna á AST og 3. stigs frávík á ALT, sem voru álitin alvarleg.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Gjöf mjög hárra skammta lamivudins í rannsóknum á bráðaviðbrögðum dýra leiddu ekki í ljós eitranir í einstökum líffærum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um afleiðingar inntöku of stórra skammta hjá mönnum. Engin dauðsföll áttu sér stað og sjúklingarnir náðu sér. Engin sérstök merki eða einkenni hafa greinst í kjölfar slíkrar ofskömmtnar.

Ef til ofskömmtnar kemur er rétt að beita hefðbundnum stuðningsúræðum við ofskömmtn, t.d. fjarlægja lyfjaleifar sem ekki hafa náðast úr meltingarvegi, fylgjast klínískt með sjúklingnum (þ.m.t. taka hjartalínurits) og hefja stuðningsmeðferð ef nauðsyn krefur.

Þar sem unnt er að fjarlægja lamivudin með himnuskilun, má beita samfelldri blóðskilun við ofskömmtn, þó svo að það hafi ekki verið rannsakað.

Engar sérstakar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmtn raltegravirs.

Taka skal tillit til þess að raltegravir er á formi kalíumsalts í klínískri notkun. Ekki er vitað að hve miklu leyri er hægt að fjarlægja raltegravir með himnuskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), veirulyf til meðferðar á HIV-sýkingum, blöndur, ATC flokkur: J05AR16.

Verkunarháttur

Lamivudin núdeosíða bakritahemill með virkni gegn HIV og lifrabólguveiru B.

Raltegravir er hemill á flutning við samþættingu strengja (integrase strand transfer inhibitor) sem virkar gegn HIV-veirunni (HIV-1).

Veiruhamlandi virkni *in vitro*

Niðurstöður *in vitro* virðast benda til þess að áframhaldandi notkun lamivudins í andretróveirumeðferð, þrátt fyrir myndun M184V, geti veitt örliða andretróveiruverkun (líklega með því að skerða hæfni veirunnar). Klínísk þýðing þessa hefur ekki verið staðfest. Raltegravirþéttinn 31 ± 20 nM leiddi til 95% hömlunar (IC_{95}) á HIV-1 afritun (miðað við ómeðhöndlaðar veirusýktar frumur í ræktun) í ræktuðum T-eitilfrumum úr mönnum, sem sýktar höfðu verið með HIV-1 veiruafrígðri H9IIIB sem hafði verið aðlagð að frumulínunni (cell-line adapted). Jafnframt reyndist raltegravir hamla veiruafrítun í frumuræktun einkjarna, mítógen-virkjaðra hnattkjarnafrumna úr mannaþláði, sem sýktar voru með ýmsum, aðallega klínískt einangruðum HIV-1 veirum, þ.m.t. einangruðum stofnum frá 5 undirtegundum sem ekki voru af B-tegund og einangruðum stofnum sem voru ónæmir fyrir bakritahemlum og próteasahemlum. Í einnar lotu sýkingarmælingu (single-cycle infection assay) hamlaði raltegravir sýkingu af völdum 23 einangraðra HIV-1 stofna þar á meðal 5 undirtegunda sem ekki voru af B-tegund og 5 CRF (circulating recombinant forms) með IC_{50} -gildi frá 5 til 12 nM.

Ónæmi

Ónæmi HIV-1 gegn lamivudini felur í sér M184V-aminósýrubreytingu nálga virka hluta bakrita veirunnar. Þetta afbrigði verður til bæði *in vitro* og hjá HIV-1-sýktum sjúklingum sem fengið hafa andretróveirumeðferð með lamivudini. M184V-stökkbrigði sýna verulega skert næmi fyrir lamivudini og minni getu til eftirmyndunar *in vitro*. *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að zidovudin-ónæmir veirustofnar geti orðið zidovudin-næmir um leið og þeir verða ónæmir gegn lamivudini. Hins vegar er ekki ljóst hvaða klíníska þýðingu þessar niðurstöður hafa.

Krossónæmi af völdum M184V-bakrita takmarkast við andretróveirulyf í flokki núkleosíðahemla. Zidovudin og stavudin halda andretróveiruvirkni gegn HIV-1-stofnum sem ónæmir eru fyrir lamivudini. Abacavir heldur andretróveiruvirkni sinni gegn lamivudin-ónæmum HIV-1-stofnum sem einungis hafa M184V-stökkbreytingu. M184V-bakritastökkbrigðið sýnir innan við fjórfalda minnkun á næmi fyrir didanosini, en klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Næmispróf *in vitro* hafa ekki verið stöðluð og útkomur geta verið breytilegar í samræmi við aðferðafræðilega þætti.

Lamivudin sýnir lítil frumudrepani áhrif á eitilfrumur í blóði, á stöðugar eitilfrumu- og einkjarnagleypifrumulínur og á ýmsar forstigsfrumur beinmergs *in vitro*.

Flestar veirur sem einangraðar voru frá sjúklingum sem raltegravir verkaði ekki á voru með ónæmi fyrir raltegraviri á háu stigi, vegna tveggja eða fleiri stökkbreytinga. Flestar þeirra höfðu mynstur stökkbreytingar á aminósýru 155 (N155 breyttist í H), aminósýru 148 (Q148 breyttist í H, K eða R) eða aminósýru 143 (Y143 breyttist í H, C eða R), ásamt einni eða fleiri stökkbreytingum integrasa til viðbótar (t.d., I74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mynstur stökkbreytinga minnkar næmi veira fyrir raltegraviri og viðbót annarra stökkbreytinga leiðir til enn minna næmis fyrir raltegraviri. Þættir, sem drógu úr líkum á ónæmismyndun, voru minna veirumagn við upphaf meðferðar og gjöf annarra virkra andretróveirulyfja. Stökkbreytingar sem valda ónæmi fyrir raltegraviri valda almennt einnig ónæmi fyrir elvitegraviri sem er hemill á flutning við samþættingu strengja. Stökkbreytingar á aminósýru 143 valda meira ónæmi fyrir raltegraviri en elvitegraviri og E92Q stökkbreytingin veldur meira ónæmi fyrir elvitegraviri en raltegraviri. Veirur með stökkbreytingu á aminósýru 148 ásamt einni eða fleiri öðrum stökkbreytingum sem valda ónæmi fyrir raltegraviri geta einnig verið klínískt marktækt ónæmar fyrir dolutegraviri.

Klínísk verkun lamivudins

Sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum að samsetningin lamivudin og zidovudin dragi úr fjölda HIV-veira og auki fjölda CD4-frumna. Niðurstöður klínískra rannsókna benda til þess að lamivudin í samsettri meðferð með zidovudini minnki marktækt hættuna á framgangi sjúkdómsins og dánartíðni.

Klínískar rannsóknir sýna að lamivudin og zidovudin notuð saman tefja fyrir myndun zidovudin ónæmra stofna hjá einstaklingum sem ekki hafa fengið andretróvirumeðferð áður.

Lamivudin hefur verið mikið notað sem liður í samsettri andretróvirumeðferð með öðrum andretróvirulyfjum í sama flokki (núkleosíðabakritahemlar) eða öðrum flokki (próteasahemlar, bakritahemlar aðrir en núkleosíð).

Samsett andretróvirumeðferð með lamivudini og fleiri lyfjum hefur reynst áhrifarík hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið andretróvirumeðferð áður og jafnframt hjá sjúklingum sem sýktir eru af veirum með M184V-stökkbreytingum.

Enn er verið að rannsaka sambandið á milli næmi HIV-veira fyrir lamivudini *in vitro* og klínískri svörum við meðferð.

Lamivudin hefur ekki verið rannsakað sérstaklega hjá sjúklingum sem sýktir eru af bæði HIV og lifrabólguveiru B.

Klínísk reynsla við notkun raltegravirs

Vísbendingin um verkun raltegravirs var byggð á greiningu upplýsinga eftir 96 vikur úr tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu (BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, rannsóknaráætlanir 018 og 019) hjá HIV-1-sýktum fullorðnum sjúklingum sem höfðu fengið andretróvirumeðferð áður og greiningu upplýsinga, eftir 240 vikur, úr slembiráðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með virku efni (STARTMRK, rannsóknaráætlun 021) hjá HIV-1-sýktum fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið andretróvirumeðferð áður.

Meðferðarreyndir fullorðnir sjúklingar

Í BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2 (fjölsetra, slembiráðaðar, tvíblindar, samanburðarrannsóknir með lyfleysu) var lagt mat á öryggi og verkun andretróviruvirkni raltegravirs 400 mg tvisvar á dag miðað við lyfleysu í samhliða meðferð með bestu grunnmeðferð hjá HIV-sýktum sjúklingum 16 ára og eldri sem höfðu staðfest lyfjaónæmi fyrir að minnsta kosti einu lyfi í hverjum lyfjaflokki þriggja andretróvirulyfjaflokka: núkleosíðabakritahemla, bakritahemla sem ekki eru núkleosíð og próteasahemla (NRTI, NNRTI, PI). Fyrir sléttiröðun var besta grunnmeðferð valin af rannsóknarlækni og byggðist hún á fyrri meðferðarsögu sjúklings, sem og mælingum á arfgerðar- og svipgerðarveiruónæmi við upphaf meðferðar.

Lýðfræðilegar upplýsingar (kyn, aldur og kynstofn) sjúklinga og eiginleikar við upphaf meðferðar var sambærilegt hjá hópnum sem fólk raltegravir 400 mg tvisvar á dag, og lyfleysuhópnum. Miðgildi fjölda andretróvirulyfja sem sjúklingar höfðu notað áður, var 12 lyf og miðgildi meðferðartíma var 10 ár. Miðgildi fjölda andretróvirulyfja sem voru notuð í bestu grunnmeðferð var 4 lyf.

Niðurstöður greininga í 48. og 96. viku

Endanleg samantektargreining á niðurstöðum (48. og 96. viku) varðandi sjúklinga á ráðlögðum skammti af raltegraviri 400 mg tvisvar á dag úr BENCHMRK 1- og BENCHMRK 2 rannsóknum eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2
Niðurstöður varðandi verkun í viku 48 og viku 96

Samantekt á BENCHMRK 1 og 2	Vika 48		Vika 96	
Kennistærð	Raltegravir 400 mg tvisvar á dag + besta grunn- meðferð (N = 462)	Lyfleysa + besta grunn- meðferð (N = 237)	Raltegravir 400 mg tvisvar á dag + besta grunn- meðferð (N = 462)	Lyfleysa + besta grunn- meðferð (N = 237)
Hlutfall HIV-RNA < 400 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Sérkenni við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 eintök/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 og	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 frumur/mm ³				
> 200 frumur/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
GSS [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 og hærra	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Prósent HIV-RNA < 50 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Sérkenni við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 eintök/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 og	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 frumur/mm ³				
> 200 frumur/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
GSS [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 og hærra	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Meðal CD4 breyting (95% CI), frumur/mm³				
Allir sjúklingar [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Sérkenni við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 eintök/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 og	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 frumur/mm ³				
> 200 frumur/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
GSS [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 og hærra	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Það taldist meðferðarrestur ef sjúklingur lauk ekki þátttöku í rannsókninni: Sjúklingar, sem hættu meðferð of snemma, eru skilgreindir með meðferðarrest eftir það. Fjöldi (%) sjúklinga sem svöruðu meðferð og 95% öryggismörk.

[‡] Við greiningu eftir forspárþáttum var veirufræðilegur restur yfirfærður (carried forward) fyrir hundraðshluta < 400 og 50 eintök/ml. Upphafsgildi var yfirfært (baseline-carry-forward) við útreikning á meðalbreytingu CD4, þegar um veirufræðilegan brest var að ræða.

[§] Arfgerðarnæmisstig (Genotypic Sensitivity Score (GSS)) var skilgreint sem heildarfjöldi andretróveirulyfja til inntöku notuð í bestu grunnmeðferð, þar sem veirur einangraðar frá sjúklingi sýndu arfgerðarnæmi byggt á arfgerðarónæmisprófi. Notkun enfúvirtíðs í bestu grunnmeðferð hjá enfúvirtíð-óreyndum sjúklingum var talið sem eitt virkt lyf í bestu grunnmeðferð. Á sama hátt var darunavir notkun í bestu grunnmeðferð hjá darunavir-óreyndum sjúklingum talið sem eitt virkt lyf í bestu grunnmeðferð.

Raltegravir náði fram veirufærðilegri svörun (notuð var nálgunin meðferð hætt of snemma = meðferðarrestur) á HIV-RNA < 50 eintök/ml hjá 61,7% sjúklinga í 16. viku, hjá 62,1% sjúklinga í 48. viku og hjá 57,0% sjúklinga í 96. viku. Hjá sumum sjúklingum jókst veirumagn á ný (viral rebound) á milli 16. og 96. viku. Þættir tengdir við meðferðarrest voru meðal annars há upphafsgildi veirumagns og besta grunnmeðferð sem ekki innihélt að minnsta kosti eitt öflugt virkt lyf.

Skipt yfir í raltegravir

SWITCHMRK 1 og 2 rannsóknirnar (rannsóknaráætlanir 032 og 033) mátu HIV-1-sýkta sjúklinga sem fengu hamlandi (skimun HIV RNA < 50 eintök/ml; stöðug meðferðaráætlun > 3 mánuðir) meðferð með lopinaviri 200 mg (+) ritonaviri 50 mg, 2 töflur tvisvar á dag, ásamt að minnsta kosti 2 bakritahemlum. Þeim var slembiráðað 1:1 til að halda áfram á lopinaviri (+) ritonaviri, 2 töflur tvisvar á dag, (n=174 og n=178, talið í sömu röð) eða lopinaviri (+) ritonaviri var skipt út fyrir raltegravir 400 mg tvisvar á dag (n=174 og n=176, talið í sömu röð). Sjúklingar sem höfðu sögu um veirufærðilegan meðferðarrest voru ekki útilokaðir frá þátttöku og fjöldi fyrri andreróveirumeðferða var ekki takmarkaður.

Þessar rannsóknir voru stöðvaðar eftir greiningu á aðalendapunkti verkunar í 24. viku vegna þess að þær sýndu ekki fram á jafngildi (non-inferiority) raltegravirs samanborið við lopinavir (+) ritonavir. Í 24. viku í báðum rannsóknum hélst hömlun á HIV RNA minna en 50 eintök/ml hjá 84,4% í raltegravir hópnum samanborið við 90,6% í lopinavir (+) ritonavir hópnum, (þeir sem ekki luku rannsókn = meðferðarrestur). Sjá kafla 4.4 ef þörf er á að gefa raltegravir ásamt öðrum virku lyfi.

Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Í STARTMRK (fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, samanburðar-rannsókn með virku efni) var lagt mat á öryggi og andreróveiruvirkni raltegravirs 400 mg tvisvar á dag miðað við 600 mg efavirenz fyrir svefn, ásamt emtricitabini (+) tenofoviri hjá HIV-sýktum sjúklingum, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, með HIV RNA > 5.000 eintök/ml. Slembiröðun var lagskipt eftir HIV RNA-gildi (≤ 50.000 eintök/ml og > 50.000 eintök/ml) við skun og eftir lifrabólgu B eða C mótéfnastöðu (jákvætt eða neikvætt).

Lýðfræðilegar upplýsingar (kyn, aldur og kynsöfn) sjúklinga og eiginleikar við upphaf meðferðar var sambærilegt hjá hópnum sem fékk raltegravir 400 mg tvisvar á dag og hópnum sem fékk 600 mg efavirenz fyrir svefn.

Niðurstöður greininga í 48. og 240. viku

Með tilliti til aðalendapunkts verkunar, þá var hlutfall (%) sjúklinga, sem náðu HIV RNA < 50 eintök/ml í 48. viku 241/280 (86,1%) í hópnum sem fékk raltegravir og 230/281 (81,9%) í hópnum sem fékk efavirenz. Meðferðarmunur (raltegravir – efavirenz) var 4,2% með 95% öryggismörk (-1,9, 10,3) sem sýnir fram á að raltegravir er jafngilt efavirenz (p-gildi fyrir jafngildi (non-inferiority) < 0,001). Í 240. viku var meðferðarmunurinn (raltegravir – efavirenz) 9,5% með 95% öryggismörk (-1,7, 17,3). Niðurstöður greininga í 48. og 240. viku hjá sjúklingum á ráðlögðum skammti raltegravirs 400 mg tvisvar á dag frá STARTMRK eru sýndar í töflu 3.

Tafla 3
Niðurstöður varðandi verkun í viku 48 og viku 240

STARTMRK rannsókn Kennistærð	Vika 48		Vika 240	
	Raltegravir 400 mg tvisvar á dag (N = 281)	Efavirenz 600 mg fyrir svefn (N = 282)	Raltegravir 400 mg tvisvar á dag (N = 281)	Efavirenz 600 mg fyrir svefn (N = 282)
Hlutfall HIV-RNA < 50 eintök/ml (95% CI)				
Allir sjúklingar [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 eintök/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 og	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 frumur/mm ³				
> 200 frumur/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Veiruundirtegund Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Ekki-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Meðalbreyting á CD4 (95% CI), frumur/mm³				
Allir sjúklingar [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Eiginleikar við upphaf meðferðar [‡]				
HIV-RNA > 100.000 eintök/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 eintök/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-fjöldi ≤ 50 frumur/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 og	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 frumur/mm ³				
> 200 frumur/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Veiruundirtegund Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Ekki-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)
[†] Sjúklingar sem hættu meðferð of snemma eru skilgreindir með meðferðarbrest eftir það. Fjöldi (%) sjúklinga með meðferðarsvörun og 95% öryggismörk. [‡] Við greiningu eftir forspárþáttum, var veirufræðilegur brestur yfirfærður (carried forward) fyrir hundraðshluta < 50 og 400 eintök/ml. Upphafsgildi var yfirfært (baseline-carry-forward) við útreikning á meðalbreytingu CD4, þegar um veirufræðilegan brest var að ræða. Athugasemdir: Greiningarnar eru byggðar á öllum tiltækum gögnum. Raltegravir og efavirenz voru gefin með emtricitabini (+) tenofoviri.				

Börn

DUTREBIS er ekki ætlað börnum yngri en 6 ára eða hjá sjúklingum sem vega minna en 30 kg þar sem skammtar byggjast á þyngd hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

IMPAACT P1066 er I/II. stigs opin fjölsetra rannsókn á lyfjahvörfum, öryggi, þoli og verkun raltegravirs hjá HIV-sýktum börnum. Þátttakendur í rannsókninni voru 126 börn og unglingar á aldrinum 2 til 18 ára sem höfðu áður fengið andretróvirumeðferð. Sjúklingum var lagskipt eftir aldri,

unglingar voru teknir inn fyrst og síðan yngri börn. Sjúklingarnir fengu annaðhvort 400 mg töflu (6 til 18 ára) eða tuggutöflu (6 ára upp að 12 ára aldri). Raltegravir var gefið ásamt bestu bakgrunnsmeðferð.

Fyrsta stigið, þegar verið var að finna út skammt, fól í sér ítarlegt mat á lyfjahlöfðum. Val á skammtastærð var byggt á því að ná svipaðri útsetningu fyrir raltegraviri í plasma og lágbéttni eins og sést hjá fullorðnum og ásættanlegu skammtímaöryggi. Eftir val á skammtastærð voru fleiri sjúklingar teknir inn í rannsóknina, til þess að meta langtímaöryggi, þol, og verkun. Af 126 sjúklingum fengu 96 ráðlagðan skammt af raltegraviri (sjá kafla 4.2).

Tafla 4

Eiginleikar við upphaf meðferðar og niðurstöður úr IMPAACT P1066 viku 24 og 48 (2 til 18 ára)

	Fjöldi sjúklinga sem fengu lokað skammt	
Kennistærð	N=96	
Lýðfræðilegar upplýsingar		
Aldur (ár), miðgildi [á bilinu]	13 [2–15]	
Karlmenn	41%	
Kynþáttur		
Hvítur kynstofn	24%	
Svartur kynstofn	59%	
Eiginleikar við upphaf meðferðar		
HIV-1 RNA í plasma (log ₁₀ eintök/ml), meðaltal [á bilinu]	4,3 [2,7 - 6]	
Fjöldi CD4 frumna (frumur/mm ³), miðgildi [á bilinu]	481 [0 – 2.361]	
CD4%, miðgildi [á bilinu]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100.000 eintök/ml	8%	
HIV CDC flokkur B eða C	59%	
Fyrri virk andrepróteínmeðferð, eftir flokki		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Svörun		
	Vika 24	Vika 48
Náðu ≥1 log ₁₀ HIV RNA lækun frá upphafi meðferðar eða <400 eintök/ml	72%	79%
Náðu HIV RNA <50 eintök/ml	54%	57%
Miðgildi aukningar á fjölda CD4 frumna (%) frá upphafi meðferðar	119 frumur/mm ³ (3,8%)	156 frumur/mm ³ (4,6%)

5.2 Lyfjahlöfð

Gerður var samanburður á aðgengi DUTREBIS samsettrar töflu með föstum (150 mg lamivudin/300 mg raltegravir) skammti og aðgengi stakra skammta gefnum samhliða (150 mg lamivudin og 400 mg raltegravir) hjá 108 heilbrigðum einstaklingum. Lamivudin í samsettri töflu með föstum skammti var jafngilt lamivudini (einu sér) eftir að það var gefið eitt og sér. Raltegravir í samsettri töflu með föstum skammti var ekki jafngilt m.t.t. C12, en hinsvegar, byggt á lyfjahlöfðum/lyfhrifa líkani er ekki gert ráð fyrir mun sem skiptir máli klínískt á útsetningu fyrir raltegraviri eftir gjöf samsettrar töflu með föstum skammti samanborið við þegar raltegravir er gefið eitt og sér.

Frásog

Við gjöf DUTREBIS er t_{max} fyrir frásog raltegravirs u.þ.b. 1 klst. við fastandi ástand. Þetta er lítið eitt hraðar en raltegravir á poloxamer formi þar sem t_{max} er u.þ.b. 3 klst. Aðgengi raltegravirspáttar DUTREBIS á fastandi maga er u.þ.b. 60% sem er meira en aðgengi raltegravirs á poloxamer formi sem skýrir mismun á skömmtum raltegravirs. Þegar lamivudin og raltegravir hefur frásogast er dreifing, umbrot og útskilnaður svipaður og þegar hvor þáttur er gefinn fyrir sig eins og lýst er hér fyrir neðan.

Lamivudin frásogast vel frá meltingarvegi og aðgengi lamivudins sem tekið er inn er venjulega á bilinu 80-85%. Tíminn (t_{max}) þar til hámarksfermisþéttni (C_{max}) næst eftir inntöku er að meðaltali u.þ.b. 1 klst. Samkvæmt niðurstöðum rannsóknar hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum við ráðlagðan 150 mg skammt tvisvar á dag, er C_{max} lamivudins í plasma við jafnvægi að meðaltali (CV) 1,2 µg/ml (24%) og C_{min} 0,09 µg/ml (27%). Meðalgildi (CV) flatarmáls undir blóðþéttni ferli (AUC) á 12 klukkustunda skammtatímabili er 4,7 µg·klst./ml (18%). Við ráðlagðan 300 mg skammt einu sinni á dag, eru C_{max} og C_{min} lamivudins í plasma við jafnvægi að meðaltali (CV) 2,0 µg/ml (26%) og 0,04 µg/ml (34%), hvor fyrir sig og meðalgildi AUC á 24 klst. skammtatímabili 8,9 µg·klst./ml (21%).

Ef zidovudin er gefið á sama tíma veldur það 13% aukningu á útsetningu zidovudins og 28% aukningu á hæstu þéttigildum. Þetta er ekki talið hafa þýðingu hvað varðar öryggi sjúklinga og því er ekki þörf á aðlögun skammta.

Eins og kom fram hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum sem fengu einn skammt raltegravirs til inntöku á fastandi maga, reyndist AUC og C_{max} raltegravirs aukast skammtaháð á skammtabilinu 100 mg til 1.600 mg. Raltegravir $C_{12klst.}$ eykst skammtaháð á skammtabilinu 100 mg til 800 mg og eykst aðeins minna en í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 100 mg til 1.600 mg. Skammtahlutfallið hefur ekki verið ákveðið hjá sjúklingum.

Þegar raltegravir er gefið tvisvar á dag næst jafnvægi lyfjahvarfa mjög fljótt, innan u.þ.b. tveggja fyrstu daga meðferðar. Það er lítil sem engin uppsöfnun AUC og C_{max} og meikni um lítills háttar uppsöfnun $C_{12klst.}$

Á heildina litið kom talsverður breytileiki fram á lyfjahvörfum raltegravirs. $C_{12klst.}$ í BENCHMRK 1 og 2 var frávíksstuðullinn fyrir breytileika milli sjúklinga (inter-subject variability) = 212% og frávíksstuðullinn fyrir breytileika hjá sjúklingum (intra-subject variability) = 122%. Tegundir breytileika í BENCHMRK rannsókninni eru m.a. mismunur í fæðuneyslu samhliða lyfjagjöf og samhliða notkun annarra lyfja. Í heildina sýna niðurstöður klínískra lyfjafræðirannsókna á DUTREBIS svipaða útsetningu og hvort innihaldsefni fyrir sig þ.e. lamivudin og raltegravir þ.m.t svipaðan breytileika $C_{12klst.}$ og C_{max} fyrir raltegravir. Eiginleikar lyfjahvarfa, notkun hjá sérstökum sjúklingahópum og lyfjamilliverkanir fyrir hvoru þátt fyrir sig (lamivudin og raltegravir) á einnig við um DUTREBIS.

Í opinni, stakskammta, slembiraðaðri tveggja tímabila víxlrannsókn voru áhrif fituríkrar máltíðar metin þegar DUTREBIS var gefið 20 heilbrigðum körlum og konum. Í ljós kom við notkun DUTREBIS að AUC gildi voru svipuð eftir máltíð og föstu og C_{max} gildi eitthvað lægri (23% fyrir raltegravir og 21% fyrir lamivudin). Einnig var $C_{12klst.}$ gildi hærri (20% fyrir raltegravir og 53% fyrir lamivudin). Þessar breytingar eru ekki taldar skipta máli klínískt, því má taka DUTREBIS með mat eða án.

Dreifing

Þegar lamivudin er gefið í bláæð mælist dreifingarrúmmál að meðaltali 1,3 l/kg. Helmingunartími brotthvarfs mælist 5 til 7 klst. Heildarúthreinsun lamivudins er að meðaltali u.þ.b. 0,32 l/klst./kg, aðallega sem nýrnaúthreinsun (> 70%) í gegnum katjónaflutningskerfið.

Lamivudin sýnir línuleg lyfjahvörf við venjulegar skammtastærðir og takmarkaða bindingu við helsta plasmapróteinið, albúmin (< 16%-36% við albúmin í sermi í *in vitro* rannsóknum).

Takmörkuð gögn sýna að lamivudin smýgur inn í miðtaugakerfið og kemst í heila- og mænuvökva (CSF). Hlutfallið á milli þéttni lamivudins í heila- og mænuvökva annars vegar og sermi hins vegar (CSF/sermi) 2-4 klst. eftir inntöku var að meðaltali 0,12. Ekki er vitað með vissu í hve miklum mæli þetta gerist eða hvert samband þess við klíníska virkni er.

Raltegravir er bundið plasmapróteini manna u.þ.b. 83%, á þéttibilinu 2 til 10 µM.

Raltegravir barst auðveldlega yfir fylgju hjá rottum, en barst ekki í heila að nokkru marki.

Í tveimur rannsóknum hjá HIV-1-sýktum sjúklingum, sem fengu 400 mg raltegravir tvisvar á sólarhring, greindist raltegravir auðveldlega í heila- og mænuvökva. Í fyrstu rannsókninni (n=18) var miðgildi þéttni í heila- og mænuvökva 5,8% (á bilinu 1 til 53,5%) af plasmabéttni á sama tíma. Í seinni rannsókninni (n=16) var miðgildi þéttni í heila- og mænuvökva 3% (á bilinu 1 til 61%) af plasmabéttni á sama tíma. Þessi miðgildi hlutfalls eru u.þ.b. 3- til 6-falt lægri en óbundið raltegravir í plasma.

Umbrot og útskilnaður

Virki hlutinn lamivudinþrífosfat innanfrumu, hefur lengdan helmingunartíma í frumunni (16 til 19 klst.) samanborett við helmingunartíma lamivudins í plasma (5 til 7 klst.).

Lamivudin er að stærstum hluta losað óbreytt með útskilnaði um nýru. Líkurnar á milliverkunum lamivudins við önnur lyf í tengslum við umbrot eru litlar vegna lítills umbrots í lifur (5-10%) og lítillar plasmapróteinbindingar.

Rannsóknir á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sýna að nýrnabilun hefur áhrif á brottvarf lamivudins. Ráðlagðar skammtastærðir DUTREBIS handa sjúklingum með kreatínínhreinun innan við 50 ml/mín. eru sýndar í kaflanum um skammtastærðir (sjá kafla 4.2).

Milliverkun við trimetoprim, hluta af trimetoprim/sulfametoxazol, veldur 40% aukningu á útsetningu lamivudins við venjulega skammta. Þetta krefst ekki skammtaaðlögunar nema sjúklingur hafi einnig skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5 og 4.2). Notkun á trimetoprimi/sulfametoxazoli samtímis lamivudini hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þarf að meta varlega.

Lokahelmingunartími raltegravirs er um 9 klst. en helmingunartími í α -fasa er styttri (~1 klst.) sem skýrir mestan hluta af flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC). Eftir inntöku á geislamerktu raltegraviri skildist u.þ.b. 51% þess út með saur og 32% með þvagi. Í saur var einungis raltegravir til staðar, meirihluta þess má líklega rekja til vatnsrofs á raltegravir-glúkúróníði sem seynt var í gall eins og greint var hjá þeim tegundum sem rannsakaðar voru í forklínískum rannsóknum. Tveir þættir, raltegravir og raltegravir-glúkúróníð, greindust í þvagi og reyndust u.þ.b. 9% vera raltegravir og 23% raltegravir-glúkúróníð miðað við heildarskammtinn sem tekinn var. Mest var um raltegravir í blóðrás og voru það u.þ.b. 70% geislamerкта efnisins. Afningsgeislavirknin í plasma stafaði frá raltegravir-glúkúróníði. Rannsóknir sem nýttu ísóform valnáða efnahemla og cDNA tjáða UDP-glúkúrónýltransferasa (UGT) sýndu að UGT1A1 er aðalensímið sem á þátt í myndun raltegravir-glúkúróníðs. Þess vegna benda niðurstöður til þess að aðalúthreinsunarferill raltegravirs hjá mönnum sé fyrir tilstilli UGT1A1 miðlaðar glúkúróníðeringar.

UGT1A1 breytileiki

Í samanburði á 30 einstaklingum með *28/*28 arfgerð og 27 einstaklingum með villigerð var hlutfall margfeldismeðaltals (geometric mean ratio) (90% öryggisbil) AUC 1,41 (0,96, 2,09) og hlutfall margfeldismeðaltals C_{12} klst. 1,91 (1,43, 2,55). Skammtaaðlögun er ekki talin nauðsynleg hjá þeim sem eru með skerta UGT1A1 virkni vegna arfgerðabreytileika.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Lyfjahlvörf DUTREBIS hjá börnum hafa ekki verið metin í klínískum rannsóknum. DUTREBIS er ekki ætlað börnum yngri en 6 ára eða sjúklingum sem vega minna en 30 kg þar sem skammtar byggjast á þyngd hjá þessum sjúklingum.

Skömmtun lamivudins hluta DUTREBIS hjá börnum er eins og skömmtun fyrir stakt innihaldsefni (EPIVIR).

Sýnt var fram á að raltegravir hlutinn í DUTREBIS (300 mg raltegravir) samsettri töflu með föstum skammti var ekki jafngild m.t.t. C12, en hinsvegar, byggt á lyfjahlvörfum/lyfhrifa líkani er ekki gert ráð fyrir mun sem skiptir máli klínískt á útsetningu fyrir raltegraviri. Byggt á hermílíkani og upplýsingum um lyfjahlvörf raltegravirs hjá fullorðnum var áætlað að útsetning eftir lyfjahlvörf

raltegravirs í DUTREBIS hjá börnum væri eins og áður hafði verið sýnt fram á hjá fullorðnum, örugg og árangursrík.

Lyfjahvörf DUTREBIS hjá börnum yngri en 6 ára hafa ekki verið staðfest.

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta DUTREBIS með tilliti til aldurs. Lyfjahvörf lamivudins hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára, þó voru engin klínísk áhrif á lyfjahvörf raltegravirs vegna aldurs sem skipta máli þegar litið var á aldursdreifingu rannsakaðra sjúklinga (19-71 árs, fáir einstaklingar (8) voru eldri en 65 ára).

Kyn, kynþáttur og líkamspýngdarstuðull

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta DUTREBIS með tilliti til kyns, kynþáttar og líkamspýngdarstuðuls. Klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf raltegravirs komu ekki fram með tilliti til kyns, kynþáttar eða líkamspýngdarstuðuls hjá fullorðnum.

Skert nýrnastarfsemi

Rannsóknir á DUTREBIS hafa ekki verið gerðar á einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi. Leiðbeiningar byggjast á fyrirliggjandi upplýsingum um hvorn þátt fyrir sig. DUTREBIS á ekki að gefa sjúklingum með kreatínínhreinsun <50 ml/mín. Fylgjast á með nýrnastarfsemi hjá þeim sjúklingum sem líklegt er að séu með skerta nýrnastarfsemi. Ef kreatínínhlæðni minnkar í <50 ml/mín. á að skipta meðferð DUTREBIS út fyrir annað hvort innihaldsefni (lamivudin eða raltegravir). Sjá SmPC fyrir viðkomandi innihaldsefni DUTREBIS fyrir skammtaleiðbeiningar. Þar sem ekki er þekkt í hve miklum mæli hægt er að fjarlægja DUTREBIS með himnuskilun á að forðast gjöf lyfsins fyrir himnuskilun (sjá kafla 4.2).

Lyfjahvörf lamivudins hafa verið ákvörðuð hjá litlum hópi fullorðinna með HIV-1 sem eru með skerta nýrnastarfsemi.

Útsetning (AUC_{∞}), $C_{\max}$ og helmingunartími eykt með skertri nýrnastarfsemi (tjád með kreatínínhreinsun). Heildarúthreinsun (Cl/F) lamivudins minnkaði þegar dró úr kreatínínhreinsun. Nýrnastarfsemi hafði ekki marktæk áhrif á $t_{\max}$.

Nýrnaútskilnaður óbreytts lyfs er minni áttar útskilnaðarleidd fyrir raltegravir. Hjá fullorðnum kom ekki fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Auk þess var nýrnabilun metin í samsettu lyfjahvarfagreiningunni. Enginn klínískt mikilvægur munur var á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum.

Skert lifrastarfsemi

Rannsóknir á DUTREBIS hafa ekki verið gerðar á einstaklingum með skerta lifrastarfsemi. Leiðbeiningar byggjast á fyrirliggjandi upplýsingum um staka þætti. Ekki þarf að aðlaga skammta DUTREBIS hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrastarfsemi.

Lyfjahvörf lamivudins hafa ekki verið ákvörðuð hjá fullorðnum með skerta lifrastarfsemi. Skert lifrastarfsemi hafði ekki áhrif á lyfjahvarfabreytur, því þarf ekki að aðlaga skammta lamivudins hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Öryggi og verkun lamivudins hefur ekki verið ákvarðað þegar um óstarfhæfa lifur er að ræða.

Raltegravir útskilst aðallega með glúkúróníðtengingu í lifur. Hjá fullorðnum kom ekki fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Áhrif alvarlegrar skerðingar á lifrastarfsemi á lyfjahvörf raltegravirs hafa ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lyfjahvörf á meðgöngu

Lyfjahvörf lamivudins eftir inntöku voru svipuð á síðari hluta meðgöngu og hjá konum sem ekki voru þungaðar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á dýrum hafa ekki verið gerðar með DUTREBIS. Eftirfarandi upplýsingar byggjast á niðurstöðum úr aðskildum rannsóknum á hvorum þætti DUTREBIS (lamivudin og raltegravir) fyrir sig.

Eftir gjöf stórra skammta lamivudins í dýratilraunum komu engar alvarlegar eiturverkanir á líffæri í ljós. Við stærstu skammtana sáust vísbendingar um áhrif á lifrar- og nýrnastarfsemi, ásamt einstaka tilfellum um léttingu lifrar. Þau klínísku áhrif sem skipta máli voru fækkun rauðra blóðkorna og daufkyrninga.

Forklínískar eiturefnafræðirannsóknir með raltegravir, þ.m.t. hefðbundnar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og eiturverkunum á þroska og eiturverkunum á ungviði, hafa verið gerðar á músum, rottum, hundum og kaninum. Áhrif vegna útsetningar, sem er nægilega mikið umfram klíníska útsetningu, benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Stökkbreytingar

Lamivudin olli ekki stökkbreytingum í bakteríuprófunum, en sýndi eins og náttúrulegar núkleosíðahliðstæður virkni í frumuerfðafræðilegri rannsókn *in vitro* og í eitlunrófi á músum. Lamivudin hafði ekki skaðleg erfðafræðileg áhrif í *in vivo* rannsóknum við skammta sem gáfu allt að 40-50 sinnum hærri plasmabættni en sem fæst við ráðlagða skammta. Þar sem ekki var hægt að staðfesta erfðafræðilega *in vitro* virkni lamivudins í *in vivo* tilraunum er ályktað að sjúklingum sem fá lamivudinmeðferð stafi ekki hættu af skaðlegum áhrifum á erfðaeefni.

Í rannsókn á eiturverkunum á erfðaeefni fóstura, sem gerð var á öpum var zidovudin eitt sér borið saman við zidovudin og lamivudin, í skömmtum jafngildum þeim sem gefnir eru mönnum. Rannsóknin sýndi að hjá fósturum sem eru útsett fyrir samsettri meðferð með zidovudini og lamivudini *in utero*, verður enn meiri DNA-upptaka á núkleosíðahliðstæðum í ymis líffæri hjá fósturum og einnig að meiri stytting varð á litningsendum (telomere) en hjá fósturum sem eingöngu voru útsett fyrir zidovudini. Ekki er ljóst hver klínísk þýðing þessara uppgöfva er.

Engar vísbendingar um stökkbreytandi áhrif eða eiturverkanir komu fram í *in vitro* rannsókn á stökkbreytandi áhrifum á örveru (*Ames*), og alkalískum útvöskunargreiningum (alkaline elution assays) í *in vitro* rannsóknum á DNA niðurbroti, og *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á litningafrávikum með raltegraviri.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Langvarandi rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum og músum leiddu ekki í ljós neina hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum.

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum raltegravirs á mýs sýndi ekki fram á möguleg krabbameinsvaldandi áhrif. Við hámarksskammt, 400 mg/kg/dag hjá kvendýrum og 250 mg/kg/dag hjá karldýrum, var altæk útsetning svipuð og eftir klínískan 400 mg skammt tvisvar á dag. Hjá rottum voru æxli (flöguþekjukrabbamein) greind í nefi/nefkoki við 300 og 600 mg/kg/dag hjá kvendýrum og 300 mg/kg/dag hjá karldýrum. Þessi æxlismyndun getur verið afleiðing staðbundinnar útfellingar og/eða innöndunar lyfs á slímhimnu nefis/nefkoks á meðan lyf var gefið um magaslöngu og eftirfylgjandi þrálátrar ertingar og bólgu, sem þó er líklegt að skipti litlu máli varðandi fyrirhugaða klíníska notkun. Miðað við mörk þar sem engin skaðleg áhrif finnast var altæk útsetning svipuð og eftir klínískan 400 mg skammt tvisvar á dag. Hefðbundnar rannsóknir á áhrifum lyfsins á erfðaeefni, til þess að meta stökkbreytandi og litningasundrandi áhrif voru neikvæðar.

Eiturverkanir á þroska

Raltegravir reyndist ekki vansköpunarmyndandi í rannsóknum á eiturverkunum á þroska hjá rottum og kaninum. Lítils háttar aukning á tilvikum, þar sem fjöldi rifbeina var umfram það sem eðlilegt er, var hjá rottuungum móðurdýra sem höfðu fengið raltegravir í 4,4 sinnum stærri skammti en ráðlagður

dagskammtur er fyrir menn sem er 400 mg tvisvar á dag, byggt á $AUC_{0-24 \text{ klst}}$. Engin áhrif komu fram á þroska við 3,4 sinnum stærri skammt en ráðlagðan skammt hjá mönnum sem er 400 mg tvisvar á dag, byggt á $AUC_{0-24 \text{ klst}}$. (sjá kafla 4.6). Svipuð áhrif komu ekki fram hjá kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hypromellósi 2910

Kroskarmellósi natríum

Laktósaeinhýdrat

Kísiltvíoxíðkvoða

Magnesiumstearat

Örkristallaður sellulósi

Filmuhúð

Hypromellósi

Laktósaeinhýdrat

Triasetín

Gult járnoxíð

Indigókarmín (E132) ál-litarefni

Títantvíoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

Þegar umbúðir hafa verið rofnar er geymslupól meðan á notkun stendur 30 dagar, undir 30°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Sjá kafla 6.3 um geymsluskiptir eftir að umbúðir hafa verið rofnar.

6.5 Gerð flátt og innihald

Glas, háþéttni pólýetýleni (HDPE) með öryggisloki (HDPE) með álinnsigli.

Pakkningastærð: 1 glas með 60 töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/995/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYTGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtar í tengdum viðbættum fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátarðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærsla áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

DUTREBIS 150 mg /300 mg filmuhúðaðar töflur
lamivudin/raltegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg lamivudin og 300 mg raltegravir (sem kálíum)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hverki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/995/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

DUTREBIS

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Miði á glas

1. HEITI LYFS

DUTREBIS 150 mg /300 mg filmuhúðaðar töflur
lamivudin/raltegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg lamivudin og 300 mg raltegravir (sem kálúm)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD + logo

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/995/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

B. FYLGISEÐILI

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur lamivudin/raltegravir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Ef þú ert foreldri barns sem notar DUTREBIS skaltu lesa þessar upplýsingar vandlega ásamt barninu.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn þitt. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um DUTREBIS og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota DUTREBIS
3. Hvernig nota á DUTREBIS
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á DUTREBIS
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um DUTREBIS og við hverju það er notað

Upplýsingar um DUTREBIS

DUTREBIS er andretróverirulyf notað við HIV sýkingu. Það inniheldur virku efnin lamivudin og raltegravir:

- Lamivudin er í flokki lyfja sem kölluð eru núkleosíðabakritahemlar.
- Raltegravir er í flokki lyfja sem kölluð eru hemlar fyrir flutning af völdum HIV integrasa.

Við hverju er DUTREBIS notað

DUTREBIS er notað við HIV (Human Immunodeficiency Virus). HIV er veiran sem veldur alnæmi (AIDS).

DUTREBIS er notað ásamt öðrum lyfjum til meðferðar á fullorðnum, unglingum og börnum 6 ára og eldri sem vega minnst 30 kg sem eru smituð af HIV. Læknirinn hefur ávísað DUTREBIS til þess að hafa hemil á HIV sýkingunni.

Upplýsingar um verkun DUTREBIS

Þegar DUTREBIS er notað ásamt öðrum lyfjum getur það:

- dregið úr magni HIV í blóði (kallað veirubyrði)
- aukið fjölda CD4 frumna (ákveðin tegund hvítra blóðkorna sem eiga stóran þátt í að hjálpa ónæmiskerfinu í baráttunni við sýkingar)

Þegar dregur úr magni HIV í blóði getur starfsemi ónæmiskerfisins batnað. Það þýðir að líkaminn getur hugsanlega varist sýkingum betur.

DUTREBIS stuðlar einnig að því að stöðva framleiðslu ensíms sem kallað er „HIV integrase“ sem er nauðsynlegt til að HIV geti fjölgað sér.

DUTREBIS læknar ekki HIV sýkingu.

2. Áður en byrjað er að nota DUTREBIS

Ekki má nota DUTREBIS

- ef þú ert með ofnæmi fyrir lamivudini, raltegraviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en DUTREBIS er notað ef eitthvað er óljóst.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Munið að DUTREBIS er ekki lækning við HIV-sýkingu. Þetta þýðir að hægt er að fá sýkingar áfram eða aðra sjúkdóma sem tengjast HIV ef DUTREBIS er ekki notað samkvæmt leiðbeiningum læknisins.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en DUTREBIS er notað ef:

- þú hefur verið með þunglyndi eða geðsjúkdóm. Greint hefur verið frá þunglyndi, þar á meðal sjálfsvígshugsanir og -hegðun, hjá sjúklingum sem hafa fengið raltegravir (annað innihaldsefna DUTREBIS), einkum hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.
- þú ert með nýrnavandamál – Læknirinn gæti ákveðið að breyta skammtinum með því að nota innihaldsefnin í DUTREBIS hvort fyrir sig.
- þú hefur verið með lifrарvandamál þar á meðal lifrabólgu B eða C. Læknirinn metur alvarleika lifrarsjúkdómsins áður en hann ákveður hvort þú getir tekið lyfið. Þú skalt ekki hætta að taka DUTREBIS nema læknirinn hafi ráðlagt það.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en DUTREBIS er notað ef eitthvað af ofangreindu á við (eða ef það er ekki ljóst).

Að smita aðra af HIV

HIV-sýking dreifist með snertingu við blóð eða við kynið við HIV-sýktan einstakling. Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, bött á hættan sé minni með virkri meðferð. Ræddu við lækinn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

Vertu vakandi fyrir aukaverkunum

DUTREBIS getur valdið nokkrum aukaverkunum sem þú þarft að ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing. Sjá kafla 4 fyrir frekari upplýsingar um aukaverkanir.

Húðkvillar

Ef þú færð útbrot skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Greint hefur verið frá verulegum lífshættulegum húðvæðingum og ofnæmisviðbrögðum hjá nokkrum sjúklingum sem fengu raltegravir (annað innihaldsefna DUTREBIS).

Vöðvakvillar

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef þú færð óútskýrða vöðvaverki, eymсли eða slappleika meðan á töku lyfsins stendur.

Sýkingar

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef þú tekur eftir einhverjum sýkingareinkennum t.d.:

- hita og/eða vanlíðunartilfinningu.

Hjá nokkrum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu og fyrri sögu um tækifærissýkingar geta bólguéinkenni fyrri sýkinga komið fram, fljótlega eftir að meðferðin gegn HIV-veirunni hefst.

Talið er að þetta stafi af því að ónæmissvörin líkamans sé að styrkjast, sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem gætu hafa verið til staðar áður, án sýnilegra einkenna.

Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að byrjað er að taka lyf við HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef einkenni sýkingar eða önnur einkenni koma fram t.d.:

- vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni.

Mjólkursýrublóðsýring

Þeir sem nota DUTREBIS eða svipuð lyf geta fengið aukaverkun sem kölluð er mjólkursýrublóðsýring og lifrarstækkun. Mjólkursýrublóðsýring stafar af uppsöfnun mjólkursýru í líkamanum. Hún er mjög sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum) ef hún kemur fram gerist það yfirleitt eftir meðferð í nokkra mánuði. Hún getur verið lífshættuleg og valdið bilun í innri líffærum.

- Meiri líkur eru á að mjólkursýrublóðsýring komi fram hjá einstaklingum sem eru með lifrarsjúkdóm eða hjá einstaklingum sem eiga við offitu að stríða, einkum konum.

Meðan á meðferðinni stendur athugar læknirinn þig með tilliti til einkenna mjólkursýrublóðsýringar.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef einhver eftirfarandi einkenni mjólkursýrublóðsýringar koma fram eða önnur einkenni sem valda þér áhyggjum:

- djúp, hröð öndun og öndunarerfiðleikar, syfja, dofi eða máttleysi í hand- og fótleggjum, ógleði eða uppköst, kviðverkur.

Beinkvillar

Sjúklingar sem eru á samsettri meðferð við HIV geta þróað með sér beinasjúkdóm sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Auknar líkur geta verið á þessu við langtímameðferð við HIV, verulegum skaða á ónæmiskerfi, yfirþyngd, áfengisneyslu eða notkun annarra lyfja svokallaðra barkstera.

Ef þú tekur eftir einhverju eftirtalinna einkenna beindrep, skaltu láta lækninn vita:

- stíðleiki í liðum, eymsli og verkir (sérstaklega í mjóðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingu.

Breyting á vaxtarlagi

Láttu lækninn vita, ef þú tekur eftir breytingum á vaxtarlagi. Þeir sem taka andreróveirulyf, geta orðið varir við að vaxtarlag þeirra breyrist vegna breytinga í fitudreifingu:

- fita á fótleggjum, handleggjum eða í andliti getur minnkað, umframfita getur safnast upp í kringum maga, á brjóst eða innri líffæri. Fituhnúðar geta komið fram aftan á hálsi. Enn er ekki vitað hvað veldur þessum breytingum eða hvort þær hafa einhver langtímaáhrif.

DUTREBIS eða önnur andreróveirulyf geta haft önnur áhrif sem koma fram í blóðprófum:

- aukið magn mjólkursýru í blóði sem getur í mjög sjaldgæfum tilvikum valdið mjólkursýrublóðsýringu, aukið magn sykurs og fitu (þriglýseríð og kólesteról) í blóði, insúlínviðnami (ef þú ert með sykursýki getur þú þurft að breyta insúlínskammtinum til þess að hafa stjórn á blóðsykri).

Börn og unglingar

DUTREBIS er ekki ætlað börnum yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða DUTREBIS

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að DUTREBIS getur milliverkað við önnur lyf.

DUTREBIS má ekki nota samhliða eftirtöldum lyfjum. Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef eftirtalin lyf eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð:

- lyf sem innihalda lamivudin, (notuð við HIV-sýkingu eða lifrabólgu B)
- lyf sem innihalda raltegravir eða emtricitabin – notuð við HIV-sýkingu
- stórir skammtar af trimetóprimi/súlfametoxazóli – notað við sýkingum
- trimetoprim – notað við sýkingum

- interferon notað með eða án ribavirins – notað við lifrabólgu
- cladribin – notað til meðferðar á loðfrumuhvítblæði
- sýrubindandi lyf sem innihalda ál og/eða magnesíum – notuð við brjóstsviða. Leitaðu ráða hjá læknum um önnur lyf sem þú getur tekið
- rifampicin – notað við sýkingum, t.d. berklum. Rifampicin getur dregið úr þéttni raltegravirs (annað innihaldsefna DUTREBIS). Hugsanlega íhugar læknirinn að breyta skammtinum með því að nota innihaldsefni DUTREBIS hvort fyrir sig, ef þú tekur rifampicin.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Ekki er mælt með notkun DUTREBIS á meðgöngu.
- Konur með HIV eiga ekki að gefa börnum brjóst því börnin geta sýkst af HIV-veirunni við það að drekka mjólkina. Ráðfærðu þig við lækinn um það hvernig best er að næra barnið.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyf eru notað, ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ekki á að stjórna vélum, aka eða hjóla ef fundið er fyrir sundli eftir töku lyfsins.

DUTREBIS filmuhúðaðar töflur innihalda laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á DUTREBIS

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi. DUTREBIS á að nota ásamt öðrum lyfjum við HIV.

Hversu mikið á að taka

Fullorðnir, börn og unglingar

Ráðlagður skammtur er 1 tafla tvisvar á sólarhring.

Taka lyfsins

- Töflurnar á að gleypa heilar (þær má hvorki mylja né tyggja).
- Lyfið má taka með mat og drykk eða án.

Ef notaður er stærri skammtur af DUTREBIS en mælt er fyrir um

Takið ekki fleiri töflur en læknirinn hefur ráðlagt. Ef of margar töflur hafa verið teknar á að hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að nota DUTREBIS

Ef gleymist að taka skammt á að taka hann eins fljótt og munað er eftir því. Ef tekið er eftir því innan 6 klst. á tafarlaust að taka töfluna. Ef lengri tími en 6 klst. hafa liðið á að sleppa töflunni og taka næsta skammt eins og venjulega.

Ef hætt er að nota DUTREBIS

Mikilvægt er að taka DUTREBIS nákvæmlega eins og læknirinn hefur gefið fyrirmæli um. Ekki hætta notkun þess vegna þess að:

- Mjög mikilvægt er að þú takir öll HIV-lyfin sem þér voru ávísuð og á réttum tíma dags. Það getur stuðlað að því að lyfin virki betur. Það minnkar jafnframt líkurnar á því að lyfin hætti að verka gegn HIV (einnig nefnt lyfjaónæmi).
- Þegar DUTREBIS birgðir þínar fara minnkandi, skaltu útvega þér meira hjá læknum. Mjög mikilvægt er að verða aldrei lyfjalaus, jafnvel í skamman tíma. Ef stutt hlé verður á lyfjagjöfnni

getur veirumagníð í líkamanum aukist. Þetta getur orðið til þess að HIV-veiran myndi ónæmi gegn DUTREBIS og meðferð við henni verði erfiðari.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfisins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

DUTREBIS inniheldur tvö lyf: lamivudin og raltegravir. Aukaverkanir þessara tveggja innihaldsefna DUTREBIS eru taldar upp hér fyrir neðan

Alvarlegar aukaverkanir

Hafið tafarlaust samband við lækni ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram:

Þetta eru sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- herpes sýking, þar með talið ristill
- blóðleysi, meðal annars vegna járnskorts
- einkenni um sýkingu eða bólgu
- geðraskanir
- sjálfsvígshugmyndir eða sjálfsvígstilraunir
- magabólga
- lifrabólga. Einkenni frá lifur geta meðal annars verið kviðverkur, ógleði og uppköst, finna ekki til svengdar, gula, þegar húð og augn hvíta verður gult
- lifrabílin (lifrin hættir að starfa. Það getur valdið miklum blæðingum, bólgu og öndunarerfiðleikum)
- ofnæmisútbrot (meðal annars rauðum blettum eða útbrotum sem geta verið með blöðrum og bólga í húð)
- ákveðnar tegundir af nýrnakvilla, meðal annars ástand þegar nýrun geta ekki lengur fjarlægt úrgangsefni og umframvökva úr blóðrás. Úrgangsefni og umframvökvi safnast upp, sem hefur áhrif á mörg líffærakerfi og getur valdið fylgikvillum
- lyfið tekið inn í meira magni en ráðlagt er

Þetta eru mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- mjólkursýrublóðsýring – einkennin eru meðal annars djúpur hraður andardráttur og öndunarerfiðleikar, syfja, dofi eða máttleysi í hand- og fótleggjum, ógleði eða uppköst, kviðverkur

Hafið tafarlaust samband við lækni ef eitthvað af ofangreindu kemur fram.

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur, sundl
- ógleði eða uppköst, niðurgangur, kviðverkur
- þreyta, þróttleysi, erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- hiti, almenn vanlíðan
- vöðvaverkir og óþægindi, liðverkir
- hósti, erting í nefi og nefrennsli
- útbrot, hárlos
- minnkuð matarlyst
- óeðlilegir draumar, martraðir, óeðlileg hegðun, mikil depurð og tilfinning um að vera einskis virði
- tilfinning um að allt hringsnúist
- uppþemba, óeðlilega mikið loft í maga eða þörmum, meltingartruflanir, ropi

- útbrot (algengari þegar lyfið er tekið ásamt darunaviri)
- hækkuð gildi lifrarprófa, óeðlileg hvít blóðkorn, hækkuð blóðfitugildi (eins og kólesteról og þríglýseríð), aukið magn ensíms frá munnvatnaskirtlum eða brisi.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- hárslíðursbólga (sýking í hársrótum), Inflúensa, húðsýking af völdum veiru, sýkingar í efri hluta öndunarvegna (svo sem bólga í nefholi eða skútum í kringum nefið; kvef), sýking í eitlum (kirtlar í hálsi, handarkrika eða nára)
- vörtur
- lág gildi hvítra blóðkorna sem berjast gegn sýkingum, bólgur eitlar í hálsi, handarkrika og nára með verkjum
- ofnæmisviðbrögð
- aukin matarlyst, sykursýki, há blóðsykursgildi, mikill þorsti, verulegt þyngdartap, truflan á líkamsfitu
- kvíðatilfinning, ringlunartilfinning, geðdeyfð, skapbreytingar, felmtursköst
- minnstap, verkur í hendi vegna þrýstings á taugar, truflan á athygli, sundi vegna skyndilega er breytt um líkamsstöðu, óeðlilegt bragðskyn, aukin syfja, orkulæysi, gleymaska, migrenihöfuðverkur, minnkað snertiskyn, dofi eða slappleiki í handleggjum og/ eða fótleggjum, náladofi, syfja, spennuhöfuðverkur, skjálfti, lítil væði svefns
- sjóntruflanir
- suð, hviss, flaut, hringing eða annar viðvarandi hávaði í eyrum
- hjartsláttarónot, hægur hjartsláttur, hraður eða óreglulegur hjartsláttur
- hitakóf, háþrýstingur
- hrjúf, hás eða þvinguð rödd, blóðnasir, nefstífla
- verkur í efri hluta maga, óþægindi í endaparmi, hægðatregða, munnþurrkur, brjóstsviði, verkur við kyngingu, brisbólga, sár eða sárindi í maga eða efri hluta þarma, blæðing frá endaparmi, óþægindi í maga, tannholdsbólga, bólga, roði og eymsli í tungu.
- fitusöfnun í lifur
- þrymlabólur, óvenjulegt hárlos eða þynning hárs, húðroði, óeðlileg fitudreifing á líkamanum, sem meðal annars getur falið í sér fitutap af fótleggjum, handleggjum og úr andliti og aukna fitu í kvið, ólófleg svitamyndun, nætursviti, þykkun og kláði í húðinni vegna endurtekens klórs, húðskemmdir, húðþurrkur
- bakverkur, verkur í beinum, vöðvum, eymsli eða slappleiki í vöðvum, verkur í hálsi, verkur í hand- eða fótleggjum, bólga í sinum, minnkuð þéttni steinefna í beinum
- nýrnasteinar, næturþvagli, blaðra í nýrum
- ristuflanir, brjóstastækkun hjá körlum, einkenni tíðahvarfa
- óþægindi fyrir brjósti, hrollur, bólga í andliti, taugaóstyrkur, fyrirferð á hálsi, þroti á höndum, öklum eða fótum, verkur
- fækkun blóðflagna (frumur sem hjálpa til við storkun blóðs), blóðsýni sýna minnkaða nýrnastarfsemi, há blóðsykursgildi, hækkuð gildi vöðvaensíms í blóði, sykur í þvagi, rauð blóðkorn í þvagi, þyngdaraukning, aukið mittisummál, minnkun próteins (albúmín) í blóði, lenging storkunartíma blóðs, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi).

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti, tungu eða hálsi og geta valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum
- niðurbrot vöðvavefs
- lifrarkvillar eins og gulnun húðar og augnhvítu, bólgur lifur eða fitulifur
- blóðpróf sem sýna aukningu ensíms sem kallað er amylasi

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- blóðsýni sýna að beinmergur getur ekki framleitt rauð blóðkorn (rauðkornabrestur)

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

- ofvirkni

Greint hefur verið frá verkjum, eymslum eða slappleika í vöðvum, meðan á meðferð með raltegraviri stóð.

Sjúklingar með HIV eru í meiri hættu á að fá krabbamein en sjúklingar sem ekki eru með sjúkdóminn. Í klínískum rannsóknum, var fjöldi HIV sjúklinga sem tók raltegravir sem fékk krabbamein svipaður og hjá sjúklingum sem notuðu önnur HIV lyf.

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef einhver ofangreind einkenni koma fram.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á DUTREBIS

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP eða fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

DUTREBIS inniheldur

- Virku efni eru lamivudin og raltegravir. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg lamivudin og 300 mg raltegravir (sem kalíum).
- Önnur innihaldsefni eru: hyprómellósi (2910), kroskarmellosi natríum, laktósaeinhýdrat, kísilvíoxíð (kvæði), magnesíumstearat og örkristallaður sellulósi. Auk þess eru eftirfarandi óvirk efni í filmuhúðinni: hyprómellósi, laktósaeinhýdrat, tríasetín, gult járnvíoxíð, indigókarmín (E132) ál-lita efni og títantvíoxíð.

Lýsing á úm. DUTREBIS og pakkingastærðir

Filmuhúðuð taflan er sporöskjulaga, græn og merkt „144“ á annarri hliðinni. Ein pakkingastærð er fáanleg: 1 glas með 60 töflum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

BE/LU

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

BG

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

CZ

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

DK

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@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 30 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

LT

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

HU

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

MT

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

NL

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 99 99 000 (+31 13 5133153)
medicalinfo.nl@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
clie@merck.com

RO

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

SI

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

SK

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu á <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.