

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DUTREBIS 150 mg/300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di lamivudina e 300 mg di raltegravir (come potassico).

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 39,70 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa verde, ovale, con impresso "144" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

DUTREBIS è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) in adulti, adolescenti e bambini dai 6 anni in poi e con un peso di almeno 30 kg senza evidenza presente o passata di resistenza virale ad agenti antivirali delle classi InSTI (inibitore dell'attività di strand transfer dell'integrasi) e NRTI (inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa), (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Posologia

DUTREBIS deve essere usato in associazione con altra terapia antiretrovirale (ART) attiva (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Adulti, adolescenti e bambini (dai 6 agli 11 anni di età con un peso di almeno 30 kg)

Il dosaggio raccomandato è di una compressa (150 mg di lamivudina/300 mg di raltegravir) due volte al giorno.

Raltegravir è disponibile anche in una formulazione in compressa masticabile per i bambini con un peso di almeno 11 kg e in una formulazione in granulato per sospensione orale per lattanti e bambini da 4 settimane di vita in poi con un peso di almeno 3 kg e inferiore a 20 kg. Per maggiori informazioni sul dosaggio fare riferimento ai Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto per le formulazioni in compressa masticabile e in granulato per sospensione orale.

Lamivudina è anche disponibile come soluzione orale per bambini di età superiore ai tre mesi e che pesino meno di 14 kg o per pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse.

La dose massima è di una compressa due volte al giorno.

Consigli sulle dosi dimenticate

Nel caso in cui venga dimenticata una dose di DUTREBIS entro 6 ore dall'orario abituale di assunzione, i pazienti devono essere istruiti affinché assumano la dose prescritta di DUTREBIS appena possibile. Nel caso in cui siano trascorse più di 6 ore dall'orario abituale di assunzione, la dose dimenticata non deve essere assunta e il paziente deve tornare al consueto orario di assunzione della dose.

Anziani

Le informazioni sull'uso di lamivudina e raltegravir negli anziani sono limitate (vedere paragrafo 5.2). Di conseguenza, DUTREBIS deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione. Poiché lamivudina viene escreta essenzialmente per via renale e gli anziani tendono ad avere una funzionalità renale ridotta, occorre monitorare la funzionalità renale. Nell'eventualità di una riduzione della funzionalità renale può rendersi necessario passare da DUTREBIS a un regime basato sulla somministrazione dei singoli componenti (lamivudina e raltegravir). Per istruzioni sul dosaggio fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei singoli componenti di DUTREBIS.

Danno renale

DUTREBIS non deve essere somministrato a pazienti con una clearance della creatinina < 50 ml/min. La funzionalità renale deve essere monitorata nei pazienti maggiormente predisposti ad avere una funzionalità renale ridotta. Se la clearance della creatinina scende a valori < 30 ml/min, DUTREBIS deve essere sostituito con un regime basato sulla somministrazione dei singoli componenti (lamivudina e raltegravir). Per istruzioni sul dosaggio fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei singoli componenti di DUTREBIS. Poiché non è noto in che misura DUTREBIS sia dializzabile, la somministrazione prima di una seduta di dialisi deve essere evitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio di DUTREBIS nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. La sicurezza e l'efficacia di lamivudina e raltegravir non sono state stabilite nei pazienti con gravi disturbi epatici di base. Di conseguenza, DUTREBIS deve essere usato con cautela nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

DUTREBIS non deve essere usato in bambini al di sotto dei 6 anni di età. Il dosaggio in bambini di età inferiore a 6 anni e in quelli con un peso inferiore a 30 kg richiede aggiustamenti della dose in base al peso dei singoli componenti di DUTREBIS. Per istruzioni sul dosaggio fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei singoli componenti di DUTREBIS. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione

Uso orale.

DUTREBIS compresse può essere somministrato con o senza cibo.

Le compresse devono essere deglutite intere, senza frantumarle o masticarle.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

DUTREBIS non è raccomandato per l'impiego in monoterapia.

Depressione

È stata riportata depressione, comprendente idee e comportamenti suicidari, in associazione all'uso di raltegravir, in particolare in pazienti con un'anamnesi di depressione o malattia psichiatrica. La somministrazione di DUTREBIS a pazienti con anamnesi di depressione o malattia psichiatrica richiede cautela.

Danno renale

DUTREBIS non deve essere somministrato a pazienti con una clearance della creatinina <50 ml/min. La funzionalità renale deve essere monitorata nei pazienti maggiormente predisposti ad avere una funzionalità renale ridotta. Se la clearance della creatinina scende a valori <50 ml/min, DUTREBIS deve essere sostituito con un regime basato sulla somministrazione dei singoli componenti (lamivudina e raltegravir), (vedere paragrafo 4.2). Per istruzioni sul dosaggio fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei singoli componenti di DUTREBIS.

Infezioni opportunistiche

I pazienti in terapia con lamivudina o altra terapia antiretrovirale possono ugualmente essere soggetti a infezioni opportunistiche o ad altre complicazioni secondarie all'infezione da HIV, pertanto devono essere tenuti sotto stretta osservazione clinica da parte di medici con esperienza nel trattamento di pazienti affetti da patologie HIV-correlate.

Trasmissione dell'HIV

I pazienti devono essere informati del fatto che l'attuale terapia antiretrovirale non è curativa dell'HIV e non è stato provato che prevenga il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri individui attraverso il contatto con il sangue. Sebbene un'efficace soppressione virale mediante terapia antiretrovirale abbia dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, non è possibile escludere un rischio residuo. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Fallimento virologico e sviluppo di resistenza

Nel complesso è stata osservata una variabilità inter- e intra-individuale considerevole nella farmacocinetica di raltegravir (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Raltegravir ha una barriera genetica alla resistenza relativamente bassa. Pertanto, quando possibile, DUTREBIS deve essere somministrato insieme a un altro medicinale antiretrovirale attivo per minimizzare il potenziale di fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

Pancreatite

I casi di pancreatite in associazione all'uso di lamivudina sono stati rari. Non è chiaro, tuttavia, se tali casi fossero dovuti alla terapia antiretrovirale o alla malattia di base da HIV. Il trattamento con DUTREBIS deve essere interrotto immediatamente in caso di comparsa di segni clinici, sintomi o anomalie nei valori di laboratorio indicativi di pancreatite.

Acidosi lattica

Con l'uso di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), come lamivudina, è stata riportata acidosi lattica, di solito associata a epatomegalia e steatosi epatica. Sintomi precoci (iperlattatemia sintomatica) che includono sintomi non gravi a carico dell'apparato digerente (nausea, vomito e dolore addominale), malessere non specifico, perdita di appetito, perdita di peso, sintomi respiratori (respirazione accelerata e/o profonda) o sintomi neurologici (compresa debolezza motoria).

L'acidosi lattica presenta un'alta mortalità e può essere associata a pancreatite, insufficienza epatica o insufficienza renale.

L'acidosi lattica è stata in genere osservata sia dopo i primi mesi di trattamento sia dopo molti mesi.

Il trattamento con NRTI deve essere interrotto in caso di comparsa di iperlattatemia sintomatica e acidosi metabolica/lattica, epatomegalia progressiva o rapido incremento dei livelli di aminotransferasi.

Occorre prestare cautela nel somministrare NRTI a pazienti (in particolare donne obese) con epatomegalia, epatite o altri fattori di rischio noti di malattia epatica e steatosi epatica (compresi alcuni medicinali e alcol). I pazienti con infezione concomitante da epatite C e trattati con alfa interferone e ribavirina possono essere ad alto rischio.

I pazienti con rischio aumentato devono essere attentamente seguiti.

Compromissione epatica

Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio di DUTREBIS nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. La sicurezza e l'efficacia di lamivudina e raltegravir non sono state stabilite nei pazienti con gravi disturbi epatici di base. Di conseguenza, DUTREBIS deve essere usato con cautela nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I pazienti con disfunzione epatica preesistente, epatite cronica inclusa, presentano un'aumentata frequenza di anomalie della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di combinazione (CART) e devono essere monitorati secondo la prassi consueta. Qualora in tali pazienti si evidenziasse un peggioramento della malattia epatica occorre prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione del trattamento.

Pazienti affetti da HIV con infezione concomitante da virus dell'epatite B o C

I pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale sono esposti a un aumento del rischio di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. Per una gestione ottimale dell'infezione da HIV nei pazienti coinfectati da HBV i medici dovranno fare riferimento alle linee guida terapeutiche per l'HIV vigenti. In caso di terapia antiretrovirale concomitante per l'epatite B o C, si faccia riferimento anche alle relative informazioni sul prodotto di tali medicinali. Se DUTREBIS viene sospeso in pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B si raccomanda un controllo periodico sia dei test di funzionalità epatica sia dei marker di replicazione dell'HBV, dal momento che la sospensione di lamivudina può condurre a una riacutizzazione dell'epatite.

Osteonecrosi

Sebbene si ritenga che l'eziologia sia multifattoriale (e includa l'uso di corticosteroidi, l'assunzione di alcol, l'immunosoppressione grave e un indice di massa corporea più elevato), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti a lungo termine a CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di sofferenza e dolore articolare, rigidità articolare e difficoltà nel movimento.

Lipodistrofia

La CART è stata associata a ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) nei pazienti con infezione da HIV. Le conseguenze a lungo termine di questi eventi sono attualmente sconosciute. La conoscenza del meccanismo è incompleta. È stata ipotizzata un'associazione tra lipomatosi viscerale e inibitori della proteasi (PI) e lipodistrofia e NRTI. Un rischio maggiore di lipodistrofia è stato associato alla presenza di fattori individuali come l'età avanzata e a fattori legati al medicinale come la maggiore durata della terapia antiretrovirale e dei disturbi metabolici associati. L'esame clinico deve includere la valutazione dei segni fisici di ridistribuzione del grasso. Occorre prendere in considerazione il dosaggio dei lipidi sierici e della glicemia a digiuno. I disordini del metabolismo lipidico devono essere trattati in maniera clinicamente appropriata (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome di riattivazione immunitaria

Nei pazienti affetti da HIV con immunodeficienza grave al momento dell'istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART) può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, che può causare condizioni cliniche gravi o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o i primi mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves) in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia, il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e tali eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Disfunzione mitocondriale

È stato dimostrato che gli inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa causano un grado variabile di danno mitocondriale sia *in vitro* che *in vivo*. Sono stati riportati casi di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-negativi esposti agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa *in utero* e/o dopo la nascita. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia), disturbi metabolici (iperlattatemia e iperlipasemia). Questi eventi sono spesso transitori. Sono stati riportati disturbi neurologici a comparsa ritardata (ipertonia, convulsioni, anomalie comportamentali). Al momento non è noto se i disturbi neurologici siano transitori o permanenti. Tutti i bambini esposti *in utero* a inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa, compresi i bambini HIV-negativi, devono essere sottoposti a follow-up clinico e di laboratorio e a indagini approfondite per una possibile disfunzione mitocondriale in caso di comparsa di segni o sintomi rilevanti.

Miopatia e rhabdomiolisi

Sono stati riportati casi di miopatia e rhabdomiolisi in associazione all'uso di raltegravir. DUTREBIS deve essere usato con cautela nei pazienti con un'anamnesi di miopatia o rhabdomiolisi o con condizioni predisponenti, compreso l'uso di altri medicinali associati a tali condizioni (vedere paragrafo 4.8).

Somministrazione concomitante di altri medicinali

DUTREBIS non deve essere assunto con altri medicinali contenenti lamivudina, raltegravir o medicinali contenenti emtricitabina.

L'associazione di lamivudina e cladribina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di raltegravir con antiacidi contenenti alluminio e magnesio ha dato luogo a una riduzione dei livelli plasmatici di raltegravir. La somministrazione concomitante di DUTREBIS con antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

DUTREBIS non deve essere somministrato insieme a rifampicina per via delle ridotte concentrazioni plasmatiche di raltegravir (vedere paragrafo 4.5); l'impatto sull'efficacia di raltegravir non è noto. Se la somministrazione di rifampicina non può essere evitata, è possibile sostituire DUTREBIS con un regime basato sulla somministrazione dei singoli componenti (lamivudina e raltegravir). Per istruzioni sul dosaggio fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei singoli componenti di DUTREBIS.

È inoltre necessario prestare cautela in caso di somministrazione concomitante di DUTREBIS con altri potenti induttori dell'enzima di difosfo-glucuronosil-transferasi (UGT) 1A1.

Grave reazioni cutanee e di ipersensibilità

Reazioni cutanee gravi, potenzialmente letali e con esito fatale sono state riportate in pazienti trattati con raltegravir, nella maggior parte dei casi in concomitanza con altri medicinali associati a tali reazioni. Queste comprendono casi di sindrome di Stevens-Johnson e di necrolisi epidermica tossica. Sono state anche riportate reazioni di ipersensibilità caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici e, talvolta, disfunzione d'organo, compresa l'insufficienza epatica. La somministrazione di DUTREBIS e di altri agenti sospetti deve essere interrotta immediatamente in caso di comparsa di segni o sintomi di reazioni cutanee gravi o reazioni di ipersensibilità (che comprendono, ma che non sono limitate a, eruzione cutanea grave o eruzione cutanea accompagnata da febbre, malessere generale, affaticamento, dolori muscolari o articolari, vescicole, lesioni orali, congiuntivite, edema facciale, epatite, eosinofilia, angioedema). Lo stato clinico, inclusi i valori delle aminotransferasi epatiche, deve essere monitorato e deve essere instaurata una terapia appropriata. Un ritardo nell'interruzione del trattamento con DUTREBIS o con altri agenti sospetti in seguito alla comparsa di un'eruzione cutanea grave può dare luogo a una reazione potenzialmente letale.

Eruzione cutanea

L'eruzione cutanea si è verificata più comunemente in pazienti con esperienza di trattamento a cui venivano somministrati regimi terapeutici contenenti raltegravir + darunavir rispetto a pazienti trattati con raltegravir senza darunavir o con darunavir senza raltegravir (vedere paragrafo 4.8).

Lattosio

DUTREBIS compresse rivestite con film contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché DUTREBIS contiene lamivudina e raltegravir, qualsiasi interazione riscontrata durante l'uso dei singoli agenti può verificarsi anche con DUTREBIS. Studi d'interazione per tali agenti sono stati effettuati solo negli adulti.

Il metabolismo di lamivudina non coinvolge il CYP3A, il che rende improbabile l'insorgenza di interazioni con altri medicinali metabolizzati attraverso questo sistema (ad es. gli inibitori della proteasi).

Studi *in vitro* indicano che raltegravir non è un substrato degli enzimi del citocromo P450 (CYP), non inibisce gli enzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A, non induce il CYP3A4 e non inibisce il trasporto mediato dalla glicoproteina P. Sulla base di tali dati non è previsto che raltegravir alteri la farmacocinetica dei medicinali che sono substrati di questi enzimi o della glicoproteina P.

Lamivudina viene eliminata principalmente per secrezione renale attiva per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici. La possibilità di interazioni con altri medicinali somministrati in concomitanza va tenuta in considerazione, in particolare quando la via di eliminazione principale consiste nella secrezione renale attiva per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici, come ad esempio con trimetoprim. Altri medicinali (ad es. ranitidina e cimetidina) sono eliminati solo in parte per mezzo di questo sistema e non hanno mostrato di interagire con lamivudina. Gli NRTI (ad es. didanosina, zidovudina) non sono eliminati tramite questo sistema ed è improbabile che interagiscano con lamivudina.

Sulla base di studi *in vitro* e *in vivo*, raltegravir viene eliminato principalmente attraverso la via metabolica della glucuronidazione mediata dalla UGT1A1.

Benché gli studi *in vitro* indichino che raltegravir non è un inibitore delle UDP glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1 e 2B7, uno studio clinico ha suggerito che una parziale inibizione della UGT1A1 potrebbe manifestarsi *in vivo* in base agli effetti osservati sulla glucuronidazione della bilirubina. Tuttavia, nelle interazioni farmacologiche l'entità di questo effetto non sembrerebbe essere di rilevanza clinica.

È stata osservata una considerevole variabilità inter- e intra-individuale della farmacocinetica di raltegravir. Le informazioni d'interazione farmacologica che seguono sono basate su valori di medie geometriche; l'effetto nel singolo paziente non può essere prognosticato con esattezza.

In uno studio d'interazione con DUTREBIS ed etravirina non è stata evidenziata un'interazione farmacologica clinicamente significativa tra raltegravir ed etravirina, in riferimento a raltegravir. La somministrazione concomitante di questi agenti non richiede un aggiustamento del dosaggio.

La somministrazione di trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg/800 mg determina un aumento del 40% nell'esposizione a lamivudina, dovuto al componente trimetoprim; il componente sulfametossazolo non interagisce. Tuttavia non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di DUTREBIS, a meno che il paziente non abbia danno renale (vedere paragrafo 4.2). Lamivudina non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di trimetoprim o di sulfametossazolo. Quando la somministrazione concomitante di DUTREBIS è giustificata, i pazienti devono essere tenuti sotto monitoraggio clinico. La

somministrazione concomitante di DUTREBIS con alte dosi di co-trimossazolo nel trattamento della polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP) e della toxoplasmosi deve essere evitata.

È stato osservato un lieve aumento (28%) della C_{max} di zidovudina quando somministrata in associazione a lamivudina, tuttavia l'esposizione complessiva (AUC) non risulta essere alterata in modo significativo. Zidovudina non ha effetti sulla farmacocinetica di lamivudina (vedere paragrafo 5.2).

In vitro lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina, portando ad un potenziale rischio di perdita di efficacia per cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina. L'uso concomitante di DUTREBIS con cladribina non è pertanto raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

In studi d'interazione raltegravir non ha prodotto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di etravirina, maraviroc, tenofovir, contraccettivi ormonali, metadone, milazepam o boceprevir.

In alcuni studi, la somministrazione concomitante di raltegravir con darunavir ha dato luogo a una modesta diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir; il meccanismo di questo effetto non è noto. Tuttavia, l'effetto di raltegravir sulle concentrazioni plasmatiche di darunavir non sembra essere clinicamente significativo.

DUTREBIS non deve essere utilizzato in co-somministrazione con rifampicina. Rifampicina riduce i livelli plasmatici di raltegravir; l'impatto sull'efficacia di raltegravir non è noto. Tuttavia, se la somministrazione concomitante di rifampicina non può essere evitata, è possibile sostituire DUTREBIS con un regime basato sulla somministrazione dei singoli componenti (lamivudina e raltegravir). Per istruzioni sul dosaggio fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei singoli componenti di DUTREBIS. Considerato che raltegravir è metabolizzato principalmente attraverso la UGT1A1, occorre usare cautela in caso di somministrazione concomitante di DUTREBIS con altri potenti induttori della UGT1A1. L'impatto di altri potenti induttori degli enzimi che metabolizzano i farmaci, quali ad esempio fenitoina e fenobarbitale, sulla UGT1A1 non è noto. Induttori meno potenti (ad es. efavirenz, nevirapina, etravirina, rifabutina, glucocorticoidi, erba di San Giovanni, pioglitazone) possono essere usati con DUTREBIS.

La somministrazione concomitante di DUTREBIS con medicinali noti per essere potenti inibitori della UGT1A1 (ad es. atazanavir) può aumentare i livelli plasmatici di raltegravir. Inibitori meno potenti della UGT1A1 (ad es. indinavir e saquinavir) possono anche aumentare i livelli plasmatici di raltegravir, ma in misura minore rispetto ad atazanavir. Inoltre, tenofovir può aumentare i livelli plasmatici di raltegravir; tuttavia, il meccanismo attraverso cui questo effetto si verifica non è noto (vedere Tabella 1). Negli studi clinici, una percentuale considerevole di pazienti assumeva atazanavir e/o tenofovir, entrambi agenti che determinano aumenti dei livelli plasmatici di raltegravir, nell'ambito dei regimi terapeutici di base ottimizzati. Il profilo di sicurezza osservato nei pazienti che assumevano atazanavir e/o tenofovir è risultato generalmente simile a quello dei pazienti che non assumevano tali agenti. Non è pertanto necessario alcun aggiustamento della dose di DUTREBIS.

La somministrazione concomitante di DUTREBIS con antiacidi contenenti cationi metallici bivalenti può ridurre l'assorbimento di raltegravir per chelazione, causando una diminuzione dei livelli plasmatici di raltegravir. L'assunzione di un antiacido contenente alluminio e magnesio entro 6 ore dalla somministrazione di raltegravir ha diminuito in misura significativa i livelli plasmatici di raltegravir. La somministrazione concomitante di DUTREBIS con antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio non è pertanto raccomandata. La somministrazione concomitante di raltegravir con un antiacido contenente carbonato di calcio ha ridotto i livelli plasmatici di raltegravir; tuttavia, questa interazione non è considerata clinicamente significativa. Pertanto, quando DUTREBIS viene somministrato in concomitanza con antiacidi contenenti carbonato di calcio non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La somministrazione concomitante di DUTREBIS con altri agenti che aumentano il pH gastrico (ad es. omeprazolo e famotidina) può aumentare il tasso di assorbimento di raltegravir e dare luogo a un aumento dei livelli plasmatici di raltegravir (vedere Tabella 1). Negli studi di fase III, i profili di sicurezza nel sottogruppo di pazienti che assumevano inibitori della pompa protonica o H2 antagonisti erano paragonabili a quelli dei pazienti che non assumevano questi antiacidi. Pertanto non è richiesto alcun aggiustamento della dose di DUTREBIS in caso di utilizzo di inibitori della pompa protonica o di H2 antagonisti.

Le interazioni tra i componenti di DUTREBIS e i medicinali somministrati in concomitanza sono elencate nella sottostante Tabella 1.

Tabella 1
Dati d'interazione farmacocinetica tra i singoli componenti di DUTREBIS e altri medicinali

Medicinali per area terapeutica	Interazione (meccanismo, se noto)	Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante con DUTREBIS
ANTIRETROVIRALI		
<i>Inibitori della proteasi (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C _{12 h} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (inibizione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS.
atazanavir/ritonavir/lamivudina	Interazione non studiata	
tipranavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C _{12 h} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (induzione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS.
tipranavir/ritonavir/lamivudina	Interazione non studiata	
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</i>		
efavirenz/raltegravir (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C _{12 h} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (induzione dell'UGT1A1)	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS.
efavirenz/lamivudina	Interazione non studiata	
etravirina/raltegravir (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12 h} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (induzione dell'UGT1A1) etravirina AUC ↑ 10% etravirina C _{12 h} ↑ 17% etravirina C _{max} ↑ 4%	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS o di etravirina.
etravirina/DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamivudina/300 mg raltegravir)	raltegravir AUC ↑ 8% raltegravir C _{max} ↑ 20% raltegravir C _{12 h} ↓ 14%	

Medicinali per area terapeutica	Interazione (meccanismo, se noto)	Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante con DUTREBIS
Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)		
emtricitabina	DDI non studiata	Non è raccomandato l'uso concomitante di DUTREBIS con medicinali contenenti emtricitabina, poiché sia lamivudina (contenuta in DUTREBIS) che emtricitabina sono analoghi della citidina (cioè rischio d'interazioni intracellulari, (vedere paragrafo 4.4)).
tenofovir/raltegravir (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C _{12 h} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (meccanismo di interazione sconosciuto) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C _{24 h} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 22%	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS o di tenofovir disoproxil fumarato.
tenofovir/lamivudina	Interazione non studiata	
zidovudina/lamivudina	lamivudina PK ↔ zidovudina C _{max} ↑ 28% zidovudina AUC ↔	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS o di zidovudina.
zidovudina/raltegravir	Interazione non studiata	
cladribina/raltegravir	Interazione non studiata	L'uso concomitante di DUTREBIS con cladribina non è raccomandato.
cladribina/lamivudina	Possibile interazione tra lamivudina e cladribina per l'effetto inibitorio di lamivudina sulla fosforilazione intracellulare di cladribina.	
Inibitori di CCR5		
maraviroc/raltegravir (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12 h} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (meccanismo di interazione sconosciuto) maraviroc AUC ↓ 14% maraviroc C _{12 h} ↓ 10% maraviroc C _{max} ↓ 21%	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS o di maraviroc.
maraviroc/lamivudina	Interazione non studiata	

Medicinali per area terapeutica	Interazione (meccanismo, se noto)	Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante con DUTREBIS
ANTIVIRALI HCV		
Inibitori della proteasi (PI) NS3/4A		
boceprevir/raltegravir (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12 h} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% boceprevir AUC ↓ 2% boceprevir C _{8 h} ↓ 26% boceprevir C _{max} ↓ 4% (meccanismo di interazione sconosciuto)	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS o di boceprevir.
boceprevir/lamivudina	Interazione non studiata	
ANTIMICROBICI		
Antimicobatterici		
rifampicina/raltegravir (raltegravir 400 mg dose singola)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C _{12 h} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (induzione dell'UGT1A1)	La somministrazione concomitante di rifampicina con DUTREBIS non è raccomandata. Se la somministrazione concomitante di rifampicina non può essere evitata è possibile sostituire DUTREBIS con un regime basato sulla somministrazione dei singoli componenti (lamivudina e raltegravir). Per istruzioni sul dosaggio fare riferimento al RCP dei singoli componenti di DUTREBIS (vedere paragrafo 4.4).
rifampicina/lamivudina	Interazione non studiata	
trimetoprim/sulfametossazolo/raltegravir	Interazione non studiata	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS o di trimetoprim/sulfametossazolo, a meno che il paziente non abbia un danno renale (vedere paragrafo 4.2). La somministrazione concomitante di DUTREBIS con alte dosi di co-trimossazolo nel trattamento della polmonite da <i>Pneumocystis carinii</i> (PCP) e della toxoplasmosi deve essere evitata.
trimetoprim/sulfametossazolo/lamivudina	lamivudina AUC ↑ 40% trimetoprim PK ↔ sulfametossazolo PK ↔	

Medicinali per area terapeutica	Interazione (meccanismo, se noto)	Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante con DUTREBIS
SEDATIVI		
midazolam/raltegravir (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS o di midazolam.
midazolam/lamivudina	Interazione non studiata	Questi risultati indicano che raltegravir non è un induttore o un inibitore del CYP3A4, è pertanto atteso che raltegravir non interferisca con la farmacocinetica dei medicinali substrati del CYP3A4.
ANTIACIDI CONTENENTI CATIONI METALLICI		
antiacido contenente idrossido di alluminio e di magnesio/raltegravir (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	<p>raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C_{12 h} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44%</p> <p><u>2 ore prima di raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C_{12 h} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51%</p> <p><u>2 ore dopo raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C_{12 h} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24%</p> <p><u>6 ore prima di raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C_{12 h} ↓ 50 % raltegravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p><u>6 ore dopo raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C_{12 h} ↓ 49 % raltegravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p>(chelazione di cationi metallici)</p>	Gli antiacidi contenenti alluminio e magnesio riducono i livelli plasmatici di raltegravir. La somministrazione concomitante di DUTREBIS con antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio non è raccomandata.
antiacido contenente idrossido di alluminio e di magnesio/lamivudina	Interazione non studiata	
antiacido contenente carbonato di calcio/raltegravir (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	<p>raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C_{12 h} ↓ 32% raltegravir C_{max} ↓ 52%</p> <p>(chelazione di cationi metallici)</p>	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS.
antiacido contenente carbonato di calcio/lamivudina	Interazione non studiata	

Medicinali per area terapeutica	Interazione (meccanismo, se noto)	Raccomandazioni nel caso di somministrazione concomitante con DUTREBIS
H2 ANTAGONISTI E INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA		
omeprazolo/raltegravir (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C _{12 h} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (aumentata solubilità)	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS.
omeprazolo/lamivudina	Interazione non studiata	
famotidina/raltegravir (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12 h} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (aumentata solubilità)	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS.
famotidina/lamivudina	Interazione non studiata	
CONTRACCETTIVI ORMONALI		
etinilestradiolo norelgestromina/raltegravir (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	Etinilestradiolo AUC ↓ 2% Etinilestradiolo C _{max} ↑ 6% Norelgestromina AUC ↑ 14% Norelgestromina C _{max} ↑ 29%	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS o dei contraccettivi ormonali (a base di estrogeni e/o progesterone).
etinilestradiolo norelgestromina/lamivudina	Interazione non studiata	
ANALGESICI OPIOIDI		
metadone/raltegravir (raltegravir 400 mg due volte al giorno)	metadone AUC ↔ metadone C _{max} ↔	Non necessario l'aggiustamento della dose di DUTREBIS o di metadone.
metadone/lamivudina	Interazione non studiata	

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

DUTREBIS non deve essere usato durante la gravidanza.

Dati adeguati relativi all'uso di raltegravir nelle donne in gravidanza non esistono; tuttavia, un ampio numero di dati in donne in gravidanza trattate con lamivudina (più di 1.000 casi esposti) indica che non causa tossicità malformativa. Gli studi su animali con raltegravir hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Nelle pazienti con infezione concomitante da epatite che avviano una gravidanza dopo avere iniziato il trattamento con DUTREBIS si deve considerare la possibilità di una ricomparsa dell'epatite a seguito della sospensione di DUTREBIS.

Disfunzione mitocondriale

È stato dimostrato che gli inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa causano un grado variabile di danno mitocondriale sia *in vitro* che *in vivo*. Sono stati riportati casi di disfunzione mitocondriale in lattanti esposti agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa *in utero* e/o dopo la nascita (vedere paragrafo 4.4).

Registro delle gravidanze con antiretrovirali

Al fine di monitorare gli esiti materno-fetali di pazienti che inavvertitamente sono state trattate con DUTREBIS in corso di gravidanza, è stato istituito un registro delle gravidanze di pazienti in terapia con antiretrovirali. I medici sono invitati a registrare le pazienti in questo registro.

Come regola generale, quando si decide di usare agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV in donne in gravidanza e, di conseguenza, per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, si devono prendere in considerazione i dati relativi agli animali nonché l'esperienza clinica in donne in gravidanza al fine di caratterizzare la sicurezza per il feto.

Allattamento

L'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con DUTREBIS. Come regola generale si raccomanda che le madri con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Dopo somministrazione orale, lamivudina era escreta nel latte materno a concentrazioni simili a quelle rilevate nel siero.

Non è noto se raltegravir venga escreto nel latte umano. Raltegravir viene tuttavia escreto nel latte di ratti che allattano. Nel ratto, alla dose materna di 600 mg/kg/die, le concentrazioni medie di sostanza attiva nel latte sono state circa 3 volte più elevate rispetto a quelle del plasma materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di DUTREBIS sulla fertilità umana. Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità in ratti maschi e femmine a dosi fino a 600 mg/kg/die che hanno dato luogo a un'esposizione 3 volte superiore a quella ottenuta con la dose raccomandata nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Durante il trattamento con regimi terapeutici comprendenti raltegravir, in alcuni pazienti è stato riportato capogiro, che può alterare la capacità di alcuni pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Non sono stati condotti studi clinici specifici con DUTREBIS. Il profilo di sicurezza di DUTREBIS si basa sui dati di sicurezza relativi ai singoli componenti di DUTREBIS (lamivudina e raltegravir).

Le più comuni reazioni avverse riportate durante il trattamento con lamivudina sono cefalea, nausea, malessere, affaticamento, segni e sintomi nasali, diarrea e tosse. Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza durante il trattamento con raltegravir sono state cefalea e nausea.

Casi di acidosi lattica, talvolta fatale, solitamente associata a grave epatomegalia e steatosi epatica, sono stati riportati con l'uso di analoghi nucleosidici (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati riportati casi di cancro in pazienti con esperienza di trattamento e in pazienti naïve al trattamento che avevano iniziato la terapia con raltegravir in associazione con altri medicinali antiretrovirali. I tipi e le incidenze delle specifiche neoplasie sono stati quelli attesi nella popolazione con immunodeficienza severa. Il rischio di sviluppare un cancro in questi studi è stato simile nei gruppi trattati con raltegravir e nei gruppi di confronto.

In soggetti trattati con raltegravir sono state osservate alterazioni di grado 2-4 dei valori di laboratorio della creatinichinasi. Sono state riportate miopatia e rabdomiolisi. DUTREBIS deve essere usato con cautela nei pazienti con un'anamnesi di miopatia o rabdomiolisi o con condizioni predisponenti, compreso l'uso di altri medicinali associati a tali condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con infezione da HIV la CART è stata associata a una ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia), comprendente perdita di grasso sottocutaneo periferico e facciale, aumento del grasso intra-addominale e viscerale, ipertrofia mammaria e accumulo di grasso dorsocervicale (gobba di bufalo).

La CART è stata associata ad anomalie metaboliche quali ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, insulino-resistenza, iperglicemia e iperlattatemia (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, patologia da HIV avanzata o esposizione per lungo tempo alla CART. La frequenza non è nota (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti affetti da HIV con immunodeficienza grave al momento dell'istituzione della CART può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di patologie autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia, il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Durante il trattamento della malattia da HIV con lamivudina e/o raltegravir (in monoterapia o in associazione con altri antiretrovirali) sono state riportate le seguenti reazioni avverse.

Le reazioni avverse documentate negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza associata. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Lamivudina e/o raltegravir (in monoterapia o in associazione con altri antiretrovirali)*
Infezioni ed infestazioni	non comune	herpes genitale, follicolite, gastroenterite, herpes simplex, infezione da herpes virus, herpes zoster, influenza, ascesso linfonodale, mollusco contagioso, nasofaringite, infezione del tratto respiratorio superiore
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	non comune	papilloma cutaneo
Patologie del sistema emolinfopoietico	non comune	anemia sideropenica, dolore linfonodale, linfadenopatia, neutropenia e anemia (entrambe occasionalmente gravi), trombocitopenia
	molto raro	aplasia eritrocitaria pura
Disturbi del sistema immunitario	non comune	sindrome da immunoricostruzione, ipersensibilità iatrogena, ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	comune	diminuzione dell'appetito
	non comune	cachessia, diabete mellito, dislipidemia, ipercolesterolemia, iperglicemia, iperlipidemia, iperfagia, aumento dell'appetito, polidipsia, disturbo del grasso corporeo
Disturbi psichiatrici	comune	sogni anomali, insonnia, incubi, comportamento anormale, depressione
	non comune	disturbo mentale, tentativo di suicidio, ansia, stato confusionale, umore depresso, depressione maggiore, insonnia intermedia, umore alterato, attacco di panico, disturbi del sonno, ideazione suicidaria, comportamento suicidario (in particolare in pazienti con una storia preesistente di malattia psichiatrica)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Lamivudina e/o raltegravir (in monoterapia o in associazione con altri antiretrovirali)*
Patologie del sistema nervoso	comune	capogiro, cefalea, iperattività psicomotoria
	non comune	amnesia, sindrome del tunnel carpale, disturbo cognitivo, disturbo dell'attenzione, capogiro posturale, disgeusia, ipersonnia, ipoestesia, letargia, alterazione della memoria, emicrania, neuropatia periferica, parestesia, sonnolenza, cefalea da tensione, tremore, scarsa qualità del sonno
Patologie dell'occhio	non comune	alterazione visiva
Patologie dell'orecchio e del labirinto	comune	vertigini
	non comune	tinnito
Patologie cardiache	non comune	palpitazioni, bradicardia sinusale, extrasistoli ventricolari
Patologie vascolari	non comune	vampata di calore, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	comune	tosse, congestione nasale
	non comune	disfonia, epistassi
Patologie gastrointestinali	comune	distensione addominale, diarrea, flatulenza, nausea, vomito, dispepsia, dolore addominale o crampi
	non comune	gastrite, fastidio addominale, dolore nella parte superiore dell'addome, dolorabilità addominale, fastidio a livello anorettale, costipazione, bocca secca, fastidio a livello epigastrico, duodenite erosiva, eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, gengivite, glossite, odinofagia, pancreatite, ulcera peptica, emorragia rettale
Patologie epatobiliari	non comune	epatite, steatosi epatica, epatite alcolica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	eruzione cutanea, alopecia
	non comune	acne, dermatite acneiforme, cute secca, eritema, atrofia dei tessuti del viso, iperidrosi, lipoatrofia, lipodistrofia acquisita, lipoipertrofia, sudorazioni notturne, prurigo, prurito, prurito generalizzato, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea pruriginosa, lesione cutanea, orticaria, xeroderma, sindrome di Stevens Johnson, eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
	raro	angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	comune	artralgia, patologie muscolari
	non comune	artrite, dolore dorsale, dolore al fianco, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, osteopenia, dolore alle estremità, tendinite, rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	non comune	insufficienza renale, nefrite, nefrolitiasi, nicturia, cisti renale, danno renale, nefrite tubulointerstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	non comune	disfunzione erettile, ginecomastia, sintomi della menopausa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	astenia, affaticamento, malessere, febbre
	non comune	fastidio toracico, brividi, edema facciale, aumento del tessuto adiposo, sensazione di nervosismo, massa sottomandibolare, edema periferico, dolore

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Lamivudina e/o raltegravir (in monoterapia o in associazione con altri antiretrovirali)*
Esami diagnostici	comune	linfociti atipici, aumento degli enzimi epatici (AST, ALT), aumento dei trigliceridi ematici, aumento della lipasi, aumento dell'amilasi pancreatica ematica
	non comune	diminuzione della conta assoluta dei neutrofili, aumento della fosfatasi alcalina, diminuzione dell'albumina ematica, aumento dell'amilasi ematica, aumento della bilirubina ematica, aumento del colesterolo ematico, aumento della creatinina ematica, aumento della glicemia, aumento dell'azotemia, aumento della creatinfosfochinasi, aumento della glicemia a digiuno, presenza di glucosio nelle urine, aumento delle lipoproteine ad alta densità, aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato, aumento delle lipoproteine a bassa densità, diminuzione del numero delle piastrine, presenza di eritrociti nelle urine, aumento della circonferenza della vita, aumento di peso, diminuzione della conta dei leucociti
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	non comune	sovradossaggio accidentale

* I dati sulle reazioni avverse sono stati raccolti sulla base dei singoli componenti di DUTREBIS.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Per ognuna delle seguenti reazioni avverse cliniche riportate con raltegravir si è verificato almeno un caso grave: herpes genitale, anemia, sindrome da immunodeficienza, depressione, disturbo mentale, tentativo di suicidio, gastrite, epatite, insufficienza renale, sovradossaggio accidentale.

Negli studi clinici effettuati su pazienti con esperienza di trattamento a cui era somministrato raltegravir, l'eruzione cutanea, indipendentemente dalla causalità, è stata osservata più comunemente con i regimi terapeutici contenenti raltegravir e darunavir rispetto a quelli contenenti raltegravir senza darunavir o darunavir senza raltegravir. L'eruzione cutanea considerata dallo sperimentatore farmaco-correlata si è verificata con tassi di incidenza simili. I tassi di incidenza di eruzione cutanea (da tutte le causalità) aggiustati per esposizione sono stati rispettivamente 10,9, 4,2 e 3,8 per 100 pazienti-anno (PYR); e per l'eruzione cutanea farmaco-correlata sono stati rispettivamente 2,4, 1,1 e 2,3 per 100 pazienti-anno. Le eruzioni cutanee osservate negli studi clinici sono state di gravità da lieve a moderata e non hanno causato l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti coinfectati con virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

Negli studi di fase III con raltegravir, pazienti con esperienza di trattamento (N = 114/699 o 16%; HBV = 6%, HCV = 9%, HBV+HCV = 1%) e pazienti naïve al trattamento (N = 34/563 o 6%; HBV = 4%, HCV = 2%, HBV+HCV = 0,2%) con coinfezione cronica (ma non acuta) attiva di epatite B e/o epatite C sono stati inclusi nell'arruolamento, purché i valori basali dei test di funzionalità epatica non eccedessero di oltre 5 volte il limite superiore della norma. In generale, il profilo di sicurezza di raltegravir in pazienti con coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C è stato simile a quello di pazienti senza coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C, sebbene la frequenza di anomalie nei valori di AST e ALT è stata relativamente più alta nel sottogruppo con coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C in entrambi i gruppi di trattamento. A 96 settimane, in pazienti con esperienza di trattamento, alterazioni di grado 2 o maggiori dei valori di laboratorio di AST, ALT o bilirubina totale, indicative di un peggioramento di grado dal basale, si sono verificate rispettivamente nel 29%, 34% e 13% dei soggetti coinfectati trattati con raltegravir, in confronto all'11%, 10% e 9% di tutti gli altri soggetti trattati con raltegravir. A 240 settimane, in pazienti naïve al trattamento, alterazioni di grado 2 o maggiori dei valori di laboratorio di AST, ALT o bilirubina totale, indicative di un peggioramento di grado dal basale, si sono verificate rispettivamente nel 22%, 44% e 17% dei soggetti coinfectati trattati con raltegravir in confronto al 13%, 13% e 5% di tutti gli altri soggetti trattati con raltegravir.

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate tramite la sorveglianza post-marketing di raltegravir: trombocitopenia, ideazione suicidaria, comportamento suicidario (particolarmente in pazienti con una storia preesistente di malattia psichiatrica), insufficienza epatica, sindrome di Stevens Johnson, eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), rabdomiolisi.

Popolazione pediatrica

DUTREBIS non deve essere usato in bambini al di sotto dei 6 anni di età o in pazienti con un peso inferiore a 30 kg per via dei requisiti di dosaggio in base al peso previsti per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Nello studio IMPAACT P1066 raltegravir in associazione con altri agenti antiretrovirali è stato studiato in 126 bambini e adolescenti di età compresa tra i 2 e i 18 anni con infezione da HIV-1 con esperienza di trattamento antiretrovirale (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Dei 126 pazienti, 96 hanno ricevuto la dose raccomandata di raltegravir.

In questi 96 bambini e adolescenti, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse correlate al farmaco fino alla settimana 48 sono stati paragonabili a quelli osservati negli adulti.

Un paziente ha avuto iperattività psicomotoria, comportamento anormale e insonnia, reazioni avverse cliniche di grado 3 correlate al farmaco; un paziente ha avuto una grave eruzione cutanea allergica di grado 2 correlata al farmaco.

Un paziente ha avuto alterazioni negli esami di laboratorio correlate al farmaco, di grado 4 dei valori di AST e di grado 3 dei valori di ALT, che sono state considerate gravi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di lamivudina a dosaggi particolarmente elevati negli studi di tossicità acuta nell'animale non ha dato origine ad alcuna tossicità d'organo. I dati disponibili sulle conseguenze del sovradosaggio acuto per via orale nell'uomo sono limitati. Non vi sono stati decessi e i pazienti si sono ristabiliti. Non è stato identificato alcun segno o sintomo specifico a seguito di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle comuni misure di supporto, ad es. rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, monitorare clinicamente il paziente (incluso un tracciato ECG) e istituire una terapia di supporto qualora necessario.

Poiché lamivudina è dializzabile, nel trattamento del sovradosaggio potrebbe essere usata l'emodialisi continua, sebbene tale pratica non sia stata studiata.

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio di raltegravir.

Va tenuto presente che, per l'uso clinico, raltegravir si presenta come sale di potassio. In che misura raltegravir sia dializzabile non è noto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico; antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associazioni, codice ATC: J05AR16

Meccanismo d'azione

Lamivudina è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI) dotato di attività contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e dell'epatite B (HBV).

Raltegravir è un inibitore dell'attività di strand transfer dell'integrasi attivo contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

Attività antivirale *in vitro*

I dati *in vitro* tendono a suggerire che l'uso continuato di lamivudina nel regime antiretrovirale, nonostante lo sviluppo della mutazione M184V, possa conferire un'attività antiretrovirale residua (probabilmente a seguito di un'alterata fitness virale). La rilevanza clinica di tali dati non è stata stabilita.

Raltegravir a concentrazioni di 31 ± 20 nM ha determinato un'inibizione del 95% (IC_{95}) della replicazione dell'HIV-1 (rispetto a una coltura infettata dal virus e non trattata) in colture di cellule linfoidi T umane infettate con una linea cellulare della variante H9IIIB dell'HIV-1 adattata. Inoltre, raltegravir ha inibito la replicazione virale in colture di cellule mononucleari di sangue periferico umano attivate con mitogeni e infettate con diversi isolati clinici primari di HIV-1 che hanno incluso isolati da 5 sottotipi non-B e isolati resistenti a inibitori della trascrittasi inversa e a inibitori della proteasi. In un test di ciclo singolo di infezione, raltegravir ha inibito l'infezione di 23 isolati di HIV rappresentanti 5 sottotipi non-B e 5 forme ricombinanti circolanti con una IC_{50} variabile da 5 a 12 nM.

Resistenza

La resistenza di HIV-1 a lamivudina implica lo sviluppo di una modifica dell'aminoacido in posizione 184 (mutazione M184V) vicino al sito attivo della trascrittasi inversa virale (RT). Tale variante si presenta sia *in vitro* sia nei pazienti con infezione da HIV-1 trattati con una terapia antiretrovirale contenente lamivudina. I virus con mutazione M184V presentano una sensibilità a lamivudina estremamente ridotta e mostrano una diminuita capacità replicativa virale *in vitro*. Studi *in vitro* indicano che isolati di virus resistenti a zidovudina possono diventare sensibili a zidovudina qualora essi acquisiscano simultaneamente resistenza a lamivudina. La rilevanza clinica di tali osservazioni rimane tuttora non ben definita.

La resistenza conferita dalla mutazione M184V nella trascrittasi inversa è limitata all'interno della classe degli inibitori nucleosidici degli agenti antiretrovirali. Zidovudina e stavudina mantengono la loro attività antiretrovirale contro i ceppi dell'HIV-1 resistenti a lamivudina. Abacavir mantiene la sua attività antiretrovirale contro i ceppi HIV-1 resistenti a lamivudina che contengono solo la mutazione M184V. I virus con mutazione M184V della trascrittasi inversa mostrano una diminuzione di 4 volte inferiore nella sensibilità a didanosina; il significato clinico di queste osservazioni non è noto. I test di sensibilità *in vitro* non sono stati standardizzati e i risultati possono variare a seconda dei fattori metodologici.

Lamivudina mostra bassa citotossicità sui linfociti del sangue periferico, sulle linee cellulari linfocitarie mature e monocitarie-macrofagiche e su una varietà di cellule progenitrici del midollo osseo *in vitro*.

La maggior parte dei virus isolati da pazienti che non rispondevano a raltegravir presentava un grado elevato di resistenza a raltegravir, da riferirsi alla comparsa di due o più mutazioni. La gran parte aveva una mutazione chiave a livello dell'aminoacido 155 (N155 modificato in H), dell'aminoacido 148 (Q148 modificato in H, K o R) o dell'aminoacido 143 (Y143 modificato in H, C o R), insieme con una o più mutazioni aggiuntive a carico dell'integrasi (ad es. L74M, E92Q, T97A,

E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Le mutazioni chiave riducono la sensibilità virale a raltegravir e il sommarsi di altre mutazioni determina un'ulteriore riduzione della sensibilità a raltegravir. I fattori che riducevano la probabilità di sviluppare resistenza hanno compreso una più bassa carica virale al basale e l'uso di altri agenti antiretrovirali attivi. Le mutazioni che conferiscono resistenza a raltegravir generalmente conferiscono resistenza anche all'inibitore dell'attività di strand transfer dell'integrasi elvitegravir. Le mutazioni a livello dell'aminoacido 143 conferiscono maggiore resistenza a raltegravir rispetto a elvitegravir e la mutazione E92Q conferisce maggiore resistenza a elvitegravir rispetto a raltegravir. I virus che ospitano una mutazione a livello dell'aminoacido 148, insieme ad una o più delle altre mutazioni che conferiscono resistenza a raltegravir, possono avere anche una resistenza clinicamente significativa a dolutegravir.

Efficacia clinica con lamivudina

Negli studi clinici, lamivudina in associazione con zidovudina ha mostrato di ridurre la carica virale dell'HIV-1 e di incrementare la conta delle cellule CD4. I risultati clinici indicano che lamivudina in associazione con zidovudina porta a una riduzione significativa del rischio di progressione della malattia e di mortalità.

L'evidenza dagli studi clinici mostra che lamivudina assieme a zidovudina ritarda l'emergenza di ceppi virali resistenti a zidovudina negli individui mai sottoposti in precedenza a terapia antiretrovirale.

Lamivudina è stata largamente impiegata come un componente della terapia antiretrovirale di associazione con altri agenti antiretrovirali della stessa classe (NRTI) o di classi differenti (PI, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, inibitori dell'integrasi).

La terapia antiretrovirale multifarmacologica contenente lamivudina ha mostrato di essere efficace nei pazienti mai sottoposti a terapie antiretrovirali così come nei pazienti che si presentano con virus contenenti le mutazioni M184V.

La relazione tra la sensibilità *in vitro* dell'HIV a lamivudina e la risposta clinica alla terapia contenente lamivudina resta sotto osservazione.

Lamivudina non è stata specificatamente studiata nei pazienti HIV con infezione concomitante da HBV.

Efficacia clinica con raltegravir

L'evidenza dell'efficacia di raltegravir è stata basata sull'analisi dei dati di due studi clinici di 96 settimane, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2, Protocolli 018 e 019) in pazienti adulti con infezione da HIV-1 con esperienza di trattamento antiretrovirale e sull'analisi dei dati di uno studio di 240 settimane, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo (STARTMRK, Protocollo 021) in pazienti adulti con infezione da HIV-1 naïve al trattamento antiretrovirale.

Pazienti adulti con esperienza di trattamento

Con BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 (studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo) sono state valutate la sicurezza e l'attività antiretrovirale di raltegravir 400 mg due volte al giorno vs placebo in associazione con una terapia di base ottimizzata (OBT), in pazienti infettati da HIV, di età superiore o uguale a 16 anni, con resistenza documentata ad almeno 1 medicinale di ciascuna delle 3 classi di terapie antiretrovirali (NRTI, NNRTI, PI). Prima della randomizzazione, l'OBT era stata impostata dal ricercatore sulla base dell'anamnesi dei trattamenti precedenti effettuati dal paziente, così come sui test di resistenza virale genotipica e fenotipica al basale.

I dati demografici dei pazienti (sesso, età e razza) e le caratteristiche al basale erano comparabili fra i due gruppi che ricevevano raltegravir 400 mg due volte al giorno e placebo. I pazienti avevano una precedente esposizione a un numero mediano di 12 trattamenti antiretrovirali per una durata mediana di 10 anni. Nell'OBT è stato usato un numero mediano di 4 terapie antiretrovirali.

Risultati dell'analisi a 48 settimane e a 96 settimane

Gli esiti durevoli (alla settimana 48 e alla settimana 96) dei pazienti trattati con la dose raccomandata di raltegravir 400 mg due volte al giorno relativi agli studi BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 valutati globalmente sono mostrati nella Tabella 2.

Tabella 2
Risultati di efficacia alle settimane 48 e 96

BENCHMRK 1 e 2 raggruppati	48 settimane		96 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Percentuale con HIV-RNA				
<400 copie/ml (IC 95%)				
Tutti i pazienti [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Caratteristiche al basale [‡]				
HIV-RNA >100.000 copie/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	52 (45, 61)	15 (8, 25)
≤100.000 copie/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	71 (69, 79)	39 (31, 47)
Conta CD4 ≤50 cellule/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
>50 e ≤200 cellule/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
>200 cellule/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Punteggio di sensibilità (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 o più	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Percentuale con HIV-RNA <50 copie/ml				
(IC 95%)				
Tutti i pazienti [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Caratteristiche al basale [‡]				
HIV-RNA >100.000 copie/ml	42 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤100.000 copie/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Conta CD4 ≤50 cellule/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
>50 e ≤200 cellule/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
>200 cellule/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Punteggio di sensibilità (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 o più	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Variazione media cellule CD4 (IC 95%),				
cellule/mm³				
Tutti i pazienti [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Caratteristiche al basale [‡]				
HIV-RNA >100.000 copie/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤100.000 copie/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Conta CD4 ≤50 cellule/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
>50 e ≤200 cellule/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
>200 cellule/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Punteggio di sensibilità (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 o più	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

BENCHMRK 1 e 2 raggruppati	48 settimane		96 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Parametro				

† Non aver completato è considerato un fallimento: i pazienti che hanno interrotto prematuramente il trattamento sono stati di conseguenza registrati come fallimento. Viene riportata la percentuale di pazienti che hanno risposto alla terapia con intervallo di confidenza (IC) al 95%.

* Nell'analisi per fattori prognostici, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *carry-forward* per le percentuali <400 e 50 copie/ml. Per le variazioni medie dei CD4, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *baseline-carry-forward*.

§ Il punteggio di sensibilità genotipica (GSS) è stato definito come il totale delle terapie antiretrovirali per os presenti nella terapia di base ottimizzata (OBT) al quale l'isolato virale del paziente aveva mostrato sensibilità genotipica sulla base del test di resistenza genotipica. L'uso di enfuvirtide nell'ambito della OBT in pazienti naïve per enfuvirtide è stato contato come un medicinale attivo della OBT. Allo stesso modo, l'uso di darunavir nell'ambito della OBT in pazienti naïve per darunavir è stato contato come un medicinale attivo della OBT.

Raltegravir ha ottenuto risposte virologiche (utilizzando l'approccio Non Completato = Fallimento) di HIV RNA <50 copie/ml nel 61,7% dei pazienti alla settimana 16, nel 62,1% alla settimana 48 e nel 57,0% alla settimana 96. Alcuni pazienti hanno avuto un rimbalzo virologico tra la settimana 16 e la settimana 96. I fattori associati con il fallimento terapeutico includono alta carica virale al basale e OBT che non comprendeva almeno un potente agente farmacologico attivo.

Switch a raltegravir

Gli studi SWITCHMRK 1 e 2 (Protocolli 032 e 033) hanno valutato pazienti con infezione da HIV che ricevevano terapia soppressiva (HIV RNA <50 copie/ml allo screening; regime stabile >3 mesi) con lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 compresse due volte al giorno più almeno 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa e randomizzati 1:1 per continuare con lopinavir (+) ritonavir 2 compresse due volte al giorno (n=174 e n=178, rispettivamente) o sostituire lopinavir (+) ritonavir con raltegravir 400 mg due volte al giorno (n=174 e n=175, rispettivamente). I pazienti con una storia pregressa di fallimento virologico non sono stati esclusi e il numero delle precedenti terapie antiretrovirali non è stato limitato.

Questi studi sono stati conclusi dopo l'analisi primaria di efficacia alla settimana 24 perché non hanno dimostrato la non inferiorità di raltegravir rispetto a lopinavir (+) ritonavir. In entrambi gli studi alla settimana 24, la soppressione di HIV RNA a meno di 50 copie/ml è stata mantenuta nell'84,4% dei pazienti del gruppo trattato con raltegravir rispetto al 90,6% dei pazienti del gruppo trattato con lopinavir (+) ritonavir (utilizzando l'approccio Non completato = Fallimento). Vedere il paragrafo 4.4 per quanto riguarda la necessità di somministrare raltegravir con un altro agente attivo.

Pazienti adulti naïve al trattamento

STARTMRK (studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo) ha valutato il profilo di sicurezza e l'attività antiretrovirale di raltegravir 400 mg assunto due volte al giorno rispetto al trattamento con efavirenz 600 mg preso al momento di coricarsi, in associazione con emtricitabina (+) tenofovir, in pazienti con infezione da HIV naïve al trattamento con HIV RNA >5.000 copie/ml. La randomizzazione è stata stratificata in base ai livelli di HIV RNA (<5.000 copie/ml; e >50.000 copie/ml) e al test dell'epatite B o C (positivo o negativo).

Il profilo demografico dei pazienti (sesso, età e razza) e le caratteristiche al basale sono risultati comparabili tra il gruppo trattato con raltegravir 400 mg due volte al giorno e il gruppo trattato con efavirenz 600 mg prima di coricarsi.

Risultati dell'analisi a 48 settimane e a 240 settimane

Rispetto all'endpoint primario di efficacia, la proporzione (%) dei pazienti che hanno raggiunto valori di HIV RNA <50 copie/ml alla settimana 48 è stata di 241/280 (86,1%) nel gruppo trattato con raltegravir e 230/281 (81,9%) nel gruppo trattato con efavirenz. La differenza di trattamento (raltegravir-efavirenz) è stata del 4,2% con associato un IC 95% (-1,9, 10,3) che stabiliva che raltegravir è non inferiore a efavirenz (valore di p per non inferiorità <0,001). Alla settimana 240 la

differenza di trattamento (raltegravir-efavirenz) è stata del 9,5% con associato un IC 95% (1,7, 17,3). Gli esiti alla settimana 48 e alla settimana 240 per i pazienti trattati con la dose raccomandata di raltegravir 400 mg due volte al giorno derivanti dallo studio STARTMRK sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3
Risultati di efficacia alle settimane 48 e 240

Studio STARTMRK	48 settimane		240 settimane	
	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)	Raltegravir 400 mg due volte al giorno (N = 281)	Efavirenz 600 mg al momento di coricarsi (N = 282)
Percentuale con HIV-RNA <50 copie/ml (IC 95%)				
Tutti i pazienti [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	71 (55, 67)
Caratteristiche al basale [‡]				
HIV-RNA >100.000 copie/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤100.000 copie/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Conta CD4 ≤50 cellule/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 94)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
>50 e ≤200 cellule/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
>200 cellule/mm ³	94 (89, 95)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Sottotipo virale Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Clade non B	85 (67, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Variazione media cellule CD4 (IC 95%), cellule/mm³				
Tutti i pazienti [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Caratteristiche al basale [‡]				
HIV-RNA >100.000 copie/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤100.000 copie/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Conta CD4 ≤50 cellule/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
>50 e ≤200 cellule/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
>200 cellule/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Sottotipo virale Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clade non B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Non aver completato è considerato un fallimento: i pazienti che hanno interrotto prematuramente il trattamento sono stati di conseguenza registrati come fallimento. Viene riportata la percentuale di pazienti che hanno risposto alla terapia con intervallo di confidenza (IC) al 95%.

[‡] Nell'analisi per fattori prognostici, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *carry-forward* per le percentuali <50 e 400 copie/ml. Per le variazioni medie dei CD4, in caso di fallimento virologico è stato applicato l'approccio *baseline-carry-forward*.

Note: l'analisi è basata su tutti i dati disponibili.

Raltegravir ed efavirenz sono stati somministrati con emtricitabina (+) tenofovir.

Popolazione pediatrica

DUTREBIS non deve essere usato in bambini al di sotto dei 6 anni di età o in pazienti con un peso inferiore a 30 kg per via dei requisiti di dosaggio in base al peso previsti per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

IMPAACT P1066 è uno studio di fase I/II in aperto multicentrico per valutare il profilo farmacocinetico, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di raltegravir in bambini con infezione da HIV. In questo studio sono stati arruolati 126 bambini e adolescenti da 2 a 18 anni di età con esperienza di trattamento. I pazienti sono stati stratificati per età, arruolando prima gli adolescenti e poi successivamente i bambini più piccoli. I pazienti hanno ricevuto la formulazione in compresse da 400 mg (da 6 a 18 anni di età) o la formulazione in compresse masticabili (da 2 a meno di 12 anni di età). Raltegravir è stato somministrato con un regime terapeutico di base ottimizzato.

La fase iniziale di dose finding comprendeva una valutazione farmacocinetica intensiva. La selezione della dose era basata sul raggiungimento di un'esposizione plasmatica a raltegravir e una concentrazione di valle simili a quelle viste negli adulti e un accettabile profilo di sicurezza nel breve termine. Dopo la selezione della dose, ulteriori pazienti sono stati arruolati per una valutazione a lungo termine di sicurezza, tollerabilità ed efficacia. Dei 126 pazienti, 96 hanno ricevuto la dose raccomandata di raltegravir (vedere paragrafo 4.2).

Tabella 4
Caratteristiche al basale e risultati di efficacia alle settimane 24 e 48 dallo studio IMPAACT P1066 (da 2 a 18 anni di età)

Parametro	Popolazione con dose finale	
	N=96	
Dati demografici		
Età (anni), mediana [range]	13 [2-18]	
Sesso maschile	49%	
Razza		
Caucasica	34%	
Nera	59%	
Caratteristiche al basale		
HIV-1 RNA plasmatico (log ₁₀ copie/ml), media [range]	4,3 [2,7-6]	
Conta delle cellule CD4 (cellule/mm ³), mediana [range]	481 [0-2.361]	
Percentuale di CD4, mediana [range]	23,3% [0-44]	
HIV-1 RNA >100.000 copie/ml	8%	
HIV categoria B o C secondo la classificazione CDC	59%	
Precedente uso di terapia antiretrovirale per classe		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Risposta	Settimana 24	Settimana 48
Raggiungimento di una riduzione rispetto al basale ≥1 log ₁₀ di HIV RNA o <400 copie/ml	72%	79%
Raggiungimento di HIV-1 RNA <50 copie/ml	54%	57%
Aumento medio della conta delle cellule CD4 (%) rispetto al basale	119 cellule/mm ³ (3,8%)	156 cellule/mm ³ (4,6%)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità comparativa di DUTREBIS (lamivudina 150 mg/raltegravir 300 mg) farmaco di associazione in compresse a dose fissa è stata valutata rispetto ai singoli componenti somministrati concomitantemente (150 mg di lamivudina e 400 mg di raltegravir) in 108 soggetti sani. Lamivudina nel farmaco di associazione in compresse a dose fissa è stata bioequivalente alla lamivudina (singolo agente) dopo somministrazione del singolo componente. Raltegravir nel farmaco di associazione in compresse a dose fissa non è stato bioequivalente rispetto a C12, tuttavia, in base al modello di farmacocinetica/farmacodinamica, non si attendono differenze clinicamente significative in termini di

esposizione a raltegravir in seguito alla somministrazione del farmaco di associazione in compresse a dose fissa rispetto alla somministrazione di raltegravir come singolo agente.

Assorbimento

Con la somministrazione di DUTREBIS, raltegravir viene assorbito con un T_{max} di circa 1 ora in condizioni di digiuno. Tale tempo è leggermente inferiore rispetto a quanto osservato con la formulazione raltegravir polossamero, il cui T_{max} è di 3 ore circa. La biodisponibilità del componente raltegravir di DUTREBIS in condizioni di digiuno è del 60% circa, un valore superiore alla biodisponibilità di raltegravir nella formulazione raltegravir polossamero e spiega la differenza nella dose di raltegravir. Successivamente all'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione di lamivudina e raltegravir sono simili a quanto riscontrato con i componenti di riferimento somministrati singolarmente, come illustrato nei paragrafi che seguono.

Lamivudina è ben assorbita nel tratto gastrointestinale, e la biodisponibilità di lamivudina orale negli adulti è normalmente compresa tra l'80 e l'85%. A seguito di somministrazione orale, il tempo di picco (T_{max}) medio della concentrazione sierica massima (C_{max}) è di circa 1 ora. Sulla base di dati provenienti da uno studio in volontari sani, alla dose terapeutica di 150 mg due volte al giorno, le medie (CV) allo steady-state delle C_{max} e delle C_{min} di lamivudina nel plasma sono di 1,2 µg/ml (24%) e 0,09 µg/ml (27%), rispettivamente. La media (CV) dell'AUC nell'ambito di un intervallo di somministrazione di 12 ore è di 4,7 µg•ora/ml (18%). Alla dose terapeutica di 300 mg una volta al giorno le medie (CV) allo steady-state delle C_{max} , delle C_{min} e delle AUC a 24 ore erano di 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) e 8,9 µg•ora/ml (21%), rispettivamente.

La somministrazione di zidovudina in associazione con lamivudina determina un aumento del 13% nell'esposizione a zidovudina e un aumento del 28% nei livelli plasmatici di picco. Questo dato non viene ritenuto significativo per la sicurezza del paziente e pertanto non è necessario alcun adattamento posologico.

Sulla base di quanto dimostrato in volontari sani che hanno assunto a digiuno dosi orali singole di raltegravir, la AUC e la C_{max} di raltegravir aumentano proporzionalmente alla dose nell'ambito di un range di dose da 100 mg a 1.600 mg. La C_{min} di raltegravir aumenta proporzionalmente alla dose nell'ambito di un range di dose da 100 mg a 800 mg e aumenta leggermente meno rispetto a un aumento proporzionale alla dose nel range di dose da 100 mg a 1.600 mg. Nei pazienti la proporzionalità della dose non è stata stabilita.

Con raltegravir somministrato due volte al giorno, lo steady-state farmacocinetico viene raggiunto rapidamente, entro circa i primi 2 giorni di trattamento. L'AUC e la C_{max} evidenziano poco o nessun accumulo, mentre nella C_{12h} si evidenzia un lieve accumulo.

Nel complesso, è stata osservata una considerevole variabilità nella farmacocinetica di raltegravir. Per la C_{12h} osservata negli studi BENCHMRK 1 e 2, il coefficiente di variazione (CV) per la variabilità inter-individuale è pari al 212%, mentre il CV per la variabilità intra-individuale è pari al 122%. Fonti di variabilità all'interno dello studio BENCHMRK possono includere differenze nell'assunzione concomitante di cibo e di medicinali. Nel complesso, i risultati degli studi di farmacologia clinica con DUTREBIS dimostrano esposizioni al farmaco simili a quelle documentate con i singoli componenti lamivudina e raltegravir, compresa una variabilità simile per quanto riguarda la C_{12h} e la C_{max} di raltegravir. Le proprietà farmacocinetiche, l'uso in popolazioni speciali e le interazioni farmaco-farmaco di ciascuno dei singoli componenti (lamivudina e raltegravir) sono applicabili anche a DUTREBIS.

Uno studio crossover in due periodi, randomizzato, con dose singola, in aperto, ha valutato l'effetto di un pasto ad alto contenuto di grassi su DUTREBIS somministrato a 20 soggetti sani di sesso maschile e femminile. I valori dell'AUC osservati con DUTREBIS in condizioni di stomaco pieno rispetto alla condizione di digiuno sono stati simili, mentre i valori di C_{max} sono risultati in una certa misura inferiori (23% per raltegravir e 21% per lamivudina). Sono stati inoltre osservati livelli più elevati per la C_{12h} (20% per raltegravir e 53% per lamivudina). Tali variazioni non sono considerate clinicamente significative; DUTREBIS può pertanto essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio, risultato dagli studi per via endovenosa con lamivudina, è di 1,3 l/kg. L'emivita di eliminazione osservata è di 5-7 ore. La clearance sistemica media di lamivudina è circa 0,32 l/ora/kg; la clearance renale è predominante (> 70%) e avviene per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici.

Lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con la principale proteina plasmatica, l'albumina (< 16-36% con l'albumina sierica in studi *in vitro*).

Dati limitati mostrano che lamivudina penetra nel sistema nervoso centrale e raggiunge il liquido cerebrospinale. In media il rapporto tra la concentrazione di lamivudina nel liquor e nel siero a distanza di 2-4 ore dalla somministrazione orale è di circa 0,12. Non è nota la reale entità di tale passaggio né il rapporto con un'eventuale efficacia clinica.

Raltegravir si lega alle proteine plasmatiche umane per circa l'83% in un range di concentrazioni da 2 a 10 µM.

Raltegravir ha attraversato facilmente la placenta nel ratto, ma non è penetrato nel cervello in quantità rilevabili.

In due studi in pazienti con infezione da HIV-1 che ricevevano raltegravir 400 mg due volte al giorno, raltegravir era prontamente rilevato nel liquido cerebrospinale. Nel primo studio (n=18), la concentrazione mediana nel liquido cerebrospinale era il 5,8% (range da 1 a 53,5%) della corrispondente concentrazione plasmatica. Nel secondo studio (n=16), la concentrazione mediana nel liquido cerebrospinale era il 3% (range da 1 a 61%) della corrispondente concentrazione plasmatica. Queste proporzioni mediane sono approssimativamente da 2 a 3 volte inferiori rispetto alla frazione libera di raltegravir nel plasma.

Biotrasformazione ed escrezione

La parte attiva, lamivudina trifosfato intracellulare, ha un'emivita terminale prolungata nella cellula (da 16 a 19 ore) in confronto all'emivita plasmatica di lamivudina (da 5 a 7 ore).

Lamivudina viene principalmente escreta inalterata per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10%) e del ridotto legame con le proteine plasmatiche, la probabilità di interazioni metaboliche di lamivudina con altri medicinali è bassa.

Studi condotti su pazienti con danno renale dimostrano che l'eliminazione di lamivudina è influenzata dall'alterata funzionalità renale. DUTREBIS non deve essere somministrato a pazienti con una clearance della creatinina <50 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

L'interazione con trimetoprim, un costituente del co-trimossazolo, causa un aumento del 40% dell'esposizione a lamivudina, somministrata alle dosi terapeutiche. Ciò non richiede alcuna modifica posologica, a meno che il paziente non presenti anche danno renale (vedere paragrafi 4.5 e 4.2). La somministrazione di co-trimossazolo con lamivudina in pazienti con danno renale deve essere attentamente valutata.

L'emivita terminale apparente di raltegravir è di circa 9 ore, con una più breve fase α dell'emivita (circa 1 ora) che vale per la maggior parte dell'AUC. In seguito alla somministrazione di una dose orale di raltegravir radiomarcato, circa il 51% e il 32% della dose è stato escreto rispettivamente nelle feci e nelle urine. Nelle feci era presente solo raltegravir, la maggior parte del quale è probabilmente derivata dall'idrolisi di raltegravir-glucuronide escreto nella bile, come osservato negli studi preclinici. Due componenti, identificati come raltegravir e raltegravir-glucuronide, sono stati rilevati nelle urine in una quantità di circa il 9% e il 23% rispettivamente della dose. La principale entità circolante è stata raltegravir e ha rappresentato circa il 70% della radioattività totale; la rimanente radioattività rilevata nel plasma era rappresentata da raltegravir-glucuronide. Studi con l'uso di isoforme selettive di inibitori chimici e UDP-glucuronosiltransferasi (UGT) espresse da cDNA mostrano che l'UGT1A1 è

il principale enzima responsabile della formazione di raltegravir-glucuronide. Ciò indica che il meccanismo principale della clearance di raltegravir nell'uomo è la glucuronidazione mediata da UGT1A1.

Polimorfismo della UGT1A1

In un confronto di 30 soggetti trattati con raltegravir con genotipo *28/*28 vs 27 soggetti con genotipo di tipo selvatico, il rapporto delle medie geometriche (IC 90%) dell'AUC è stato 1,41 (0,96-2,09) e il rapporto delle medie geometriche della C_{12h} è stato 1,91 (1,43-2,55). Un aggiustamento della dose non è considerato necessario in soggetti con ridotta attività UGT1A1 dovuta a polimorfismo genetico.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di DUTREBIS nella popolazione di pazienti pediatriche non è stata studiata nell'ambito di studi clinici. DUTREBIS non deve essere usato in bambini al di sotto dei 6 anni di età o in pazienti con un peso inferiore a 30 kg per via dei requisiti di dosaggio in base al peso previsti per questa popolazione di pazienti.

Il regime posologico del componente lamivudina di DUTREBIS nella popolazione pediatrica è il medesimo previsto per il singolo componente (EPIVIR).

Il componente raltegravir in DUTREBIS (raltegravir 300 mg) farmaco di associazione in compresse a dose fissa non è stato bioequivalente rispetto a C12, tuttavia, in base al modello di farmacocinetica/farmacodinamica, non si attendono differenze clinicamente significative in termini di esposizione a raltegravir. In base ai modelli e alle simulazioni realizzate utilizzando i dati farmacocinetici di raltegravir nell'adulto, la farmacocinetica di raltegravir in DUTREBIS nei bambini è stata progettata per dar luogo ad esposizioni precedentemente dimostrate sicure ed efficaci negli adulti.

La farmacocinetica di DUTREBIS nei bambini di età inferiore ai 6 anni non è stata definita.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di DUTREBIS in base all'età. La farmacocinetica di lamivudina dopo somministrazione in pazienti di età superiore ai 65 anni non è stata studiata; tuttavia non è stato rilevato un effetto clinicamente significativo dell'età sulla farmacocinetica di raltegravir all'interno del range di età studiato (19-71 anni, con un numero limitato (8) di soggetti di età superiore ai 65 anni).

Sesso, età e BMI

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di DUTREBIS in base al sesso, alla razza o al BMI. Negli adulti non sono state rilevate differenze farmacocinetiche clinicamente importanti attribuibili a sesso, razza o indice di massa corporea (BMI) per quanto riguarda raltegravir.

Danno renale

Non sono stati condotti studi con DUTREBIS in soggetti con insufficienza renale. Le raccomandazioni si basano sui dati disponibili per i singoli componenti. DUTREBIS non deve essere somministrato a pazienti con una clearance della creatinina <50 ml/min. La funzionalità renale deve essere monitorata nei pazienti maggiormente predisposti ad avere una funzionalità renale ridotta. Se la clearance della creatinina scende a valori <50 ml/min, DUTREBIS deve essere sostituito con un regime basato sulla somministrazione dei singoli componenti (lamivudina e raltegravir). Per istruzioni sul dosaggio fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei singoli componenti di DUTREBIS. Poiché non è noto in che misura DUTREBIS sia dializzabile, la somministrazione prima di una seduta di dialisi deve essere evitata (vedere paragrafo 4.2).

Le proprietà farmacocinetiche di lamivudina sono state determinate in un piccolo gruppo di adulti con infezione da HIV-1 e funzionalità renale compromessa.

L'esposizione (AUC_{∞}), la C_{max} e l'emivita aumentavano al ridursi della funzionalità renale (espressa dalla clearance della creatinina). La clearance orale totale apparente (Cl/F) di lamivudina diminuiva al ridursi della clearance della creatinina. Il T_{max} non era influenzato in maniera significativa dalla funzionalità renale.

Per raltegravir, la clearance renale del medicinale non modificato rappresenta una piccola parte della via di eliminazione. Uno studio di farmacocinetica è stato condotto per raltegravir in pazienti adulti con insufficienza renale grave. L'insufficienza renale è stata inoltre valutata nell'analisi composita dei dati di farmacocinetica. Non sono state riscontrate differenze farmacocinetiche clinicamente importanti tra i pazienti con insufficienza renale grave e i soggetti sani.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi con DUTREBIS in soggetti con insufficienza epatica. Le raccomandazioni si basano sui dati disponibili per i singoli componenti. Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio di DUTREBIS nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata.

Le proprietà farmacocinetiche di lamivudina sono state determinate in adulti con funzionalità epatica compromessa. I parametri di farmacocinetica non erano alterati da una riduzione della funzionalità epatica; pertanto non è richiesto alcun aggiustamento della dose di lamivudina per i pazienti con funzionalità epatica compromessa. La sicurezza e l'efficacia di lamivudina non sono state stabilite in presenza di malattia epatica scompensata.

Raltegravir viene eliminato nel fegato, principalmente tramite glucuronidazione. Negli adulti non sono state evidenziate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica tra pazienti con un'insufficienza epatica moderata e soggetti sani. L'effetto di un'insufficienza epatica grave sulla farmacocinetica di raltegravir non è stato studiato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Farmacocinetica in gravidanza

Dopo somministrazione orale, la farmacocinetica di lamivudina nell'ultimo periodo della gravidanza era simile a quella delle donne non gravide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi sull'animale con DUTREBIS. I dati seguenti si basano sui risultati ottenuti in studi distinti con i singoli componenti di DUTREBIS (lamivudina e raltegravir).

Negli studi di tossicità nell'animale, la somministrazione di lamivudina ad alte dosi non è stata associata ad alcuna rilevante tossicità d'organo. A dosaggi più elevati, sono stati osservati effetti minori sugli indicatori della funzionalità epatica e renale, oltre che occasionali riduzioni del peso del fegato. Gli effetti clinicamente rilevanti comparsi sono stati la riduzione della conta eritrocitaria e la neutropenia.

Studi di tossicologia non clinici, inclusi studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetuti, genotossicità, tossicità embrio-fetale e tossicità giovanile con raltegravir sono stati eseguiti su topi, ratte, cani e conigli. Gli effetti a livelli di esposizione sufficientemente in eccesso rispetto ai livelli di esposizione clinica non indicano un particolare rischio per l'uomo.

Mutagenicità

Lamivudina non si è dimostrata mutagena nei test sui batteri ma, come molti analoghi nucleosidici, ha presentato attività in un test citogenetico *in vitro* e nel test sul linfoma del topo. Lamivudina non è risultata genotossica *in vivo* a dosi che inducono concentrazioni plasmatiche circa 40-50 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Poiché l'attività mutagena *in vitro* di lamivudina non è stata confermata dai test *in vivo*, ne consegue che lamivudina non dovrebbe rappresentare un rischio genotossico per i pazienti in trattamento.

Uno studio di genotossicità transplacentare condotto sulle scimmie ha confrontato zidovudina da sola con l'associazione di zidovudina e lamivudina a livelli di esposizioni equivalenti a quelli raggiunti

nell'uomo. Tale studio ha dimostrato che i feti esposti *in utero* all'associazione andavano incontro a un livello maggiore di incorporazione di analoghi nucleosidici nel DNA all'interno di vari organi fetali ed evidenziavano un maggiore accorciamento dei telomeri rispetto a quanto osservato nei feti di scimmia esposti a sola zidovudina. Il significato clinico di questi dati non è noto.

Nessuna evidenza di mutagenicità e genotossicità è stata osservata nei test (Ames) di mutagenesi microbica *in vitro*, nei test di eluizione alcalina *in vitro* per la rottura del DNA e negli studi di aberrazione cromosomiale *in vitro* e *in vivo* condotti con raltegravir.

Carcinogenicità

I risultati di studi a lungo termine di carcinogenicità nel ratto e nel topo con lamivudina non hanno mostrato alcun potenziale cancerogeno rilevante per l'uomo.

Uno studio di carcinogenicità su raltegravir nei topi non ha mostrato alcun potenziale carcinogenico. Ai più alti livelli di dose, 400 mg/kg/die nelle femmine e 250 mg/kg/die nei maschi, l'esposizione sistemica è stata simile a quella della dose clinica di 400 mg due volte al giorno. Nei ratti sono stati identificati tumori (carcinoma a cellule squamose) del naso/nasofaringe con dosi di 300 e 600 mg/kg/die nelle femmine e 300 mg/kg/die nei maschi. Queste neoplasie potrebbero essere dovute al deposito e/o all'aspirazione del medicinale a livello della mucosa del naso/nasofaringe durante la somministrazione della dose mediante sonda gastrica e alla successiva irritazione e infiammazione cronica; è probabile che esse abbiano una modesta rilevanza nell'uso clinico. L'esposizione sistemica al NOAEL è stata simile a quella della dose clinica di 400 mg due volte al giorno. Gli studi standard di genotossicità per la valutazione di mutagenicità e clastogenicità sono risultati negativi.

Tossicità dello sviluppo

In studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli, raltegravir non è risultato teratogeno. Un lieve aumento dell'incidenza di coste soprannumerarie è stato osservato in ratti neonati di madri con esposizioni a raltegravir di circa 4,4 volte l'esposizione nell'uomo con dosi di 400 mg due volte al giorno, calcolate sulla base di un $AUC_{0-24\text{ h}}$. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo a esposizioni 3,4 volte l'esposizione nell'uomo ottenuta con dosi di 400 mg due volte al giorno, calcolate sulla base dell' $AUC_{0-24\text{ h}}$ (vedere paragrafo 4.6). Dati simili non sono stati osservati nei conigli.

6. INFORMAZIONI FARMACUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Ipromellosa, 2910
Croscarmellosio sodico
Lattosio monoidrato
Silice colloidale diossido
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Triacetina
Ferro ossido giallo
Lacca di alluminio indaco carminio (E132)
Titanio diossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la prima apertura del medicinale, il periodo di validità è di 30 giorni, a temperatura inferiore a 30 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino (HDPE), chiuso con un sigillo ad induzione in alluminio.

Confezione: 1 flacone contenente 60 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/995/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO H

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DUTREBIS 150 mg/300 mg compresse rivestite con film
lamivudina/raltegravir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di lamivudina e 300 mg di raltegravir (come potassico)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/995/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

DUTREBIS

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DUTREBIS 150 mg/300 mg compresse rivestite con film
lamivudina/raltegravir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(A) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di lamivudina e 300 mg di raltegravir (come potassico)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD + logo

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/995/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

DUTREBIS 150 mg/300 mg compresse rivestite con film lamivudina/raltegravir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Se lei è il genitore di un bambino che prende DUTREBIS, legga attentamente con il suo bambino queste informazioni.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o per il suo bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è DUTREBIS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere DUTREBIS
3. Come prendere DUTREBIS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare DUTREBIS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è DUTREBIS e a cosa serve

Che cos'è DUTREBIS

DUTREBIS è un medicinale antiretrovirale usato per trattare l'infezione da virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV). Esso contiene i principi attivi lamivudina e raltegravir:

- lamivudina appartiene a un gruppo di medicinali denominati analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NRTI);
- raltegravir appartiene a un gruppo di medicinali denominati inibitori dell'attività di strand transfer dell'integrasi dell'HIV.

A cosa serve DUTREBIS

DUTREBIS è usato per trattare l'HIV (virus dell'immunodeficienza umana). L'HIV è il virus che causa la sindrome di immunodeficienza acquisita (AIDS).

DUTREBIS è usato in associazione con altri medicinali per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini dai 6 anni in poi e con un peso di almeno 30 kg con infezione da HIV. Il medico le ha prescritto DUTREBIS per aiutarla a tenere sotto controllo l'infezione da HIV.

Come funziona DUTREBIS

Quando usato con altri medicinali, DUTREBIS può:

- ridurre la quantità di HIV nel sangue (questa è chiamata "carica virale")
- aumentare il numero di cellule CD4 (un tipo di globulo bianco che ha un ruolo importante nel mantenere un sistema immunitario sano per aiutare a combattere l'infezione).

La riduzione della quantità di HIV nel sangue può migliorare il funzionamento del suo sistema immunitario. Questo significa che il suo organismo può combattere meglio l'infezione.

DUTREBIS contribuisce inoltre a interrompere la produzione di un enzima chiamato "HIV integrasi", necessario all'HIV per produrre nuovi virus.

DUTREBIS non è una cura per l'infezione da HIV.

2. Cosa deve sapere prima di prendere DUTREBIS

Non prenda DUTREBIS:

- se è allergico a lamivudina, a raltegravir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere DUTREBIS.

Avvertenze e precauzioni

Si ricordi che DUTREBIS non è una cura per l'infezione da HIV. Ciò significa che potrà continuare a contrarre infezioni o altre malattie associate all'HIV se non assume DUTREBIS seguendo esattamente le istruzioni fornite dal medico.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere DUTREBIS se:

- ha una storia di depressione o malattia psichiatrica. In alcuni pazienti che assumevano raltegravir (uno dei medicinali contenuti in DUTREBIS) è stata riportata depressione, comprendente pensieri e comportamenti suicidi, in particolare in pazienti che hanno sofferto in passato di depressione o malattia psichiatrica;
- ha problemi renali. Il medico potrà decidere di modificare la dose utilizzando i singoli medicinali contenuti in DUTREBIS separatamente;
- ha avuto in precedenza problemi al fegato, incluse l'epatite B o C. Il medico può valutare la gravità della malattia al fegato prima di decidere se può assumere questo medicinale. Non smetta di prendere DUTREBIS senza avere prima consultato il medico.

Se si riconosce in una qualsiasi delle situazioni sopra indicate (o se ha dei dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere DUTREBIS.

Trasmissione dell'HIV ad altri

L'infezione da HIV si trasmette attraverso il contatto con il sangue o mediante il contatto sessuale con una persona affetta da HIV. Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre è in trattamento con questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Faccia attenzione alla comparsa di effetti indesiderati

DUTREBIS può causare alcuni effetti indesiderati, di cui dovrà parlare con il medico, il farmacista o l'infermiere. Per maggiori informazioni sugli effetti indesiderati vedere il paragrafo 4.

Problemi cutanei

Contatti immediatamente il medico nel caso sviluppi una eruzione cutanea. In alcuni pazienti in terapia con raltegravir (uno dei medicinali contenuti in DUTREBIS) sono state riportate reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita e reazioni allergiche.

Problemi muscolari

Contatti immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere in caso di comparsa immotivata di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare durante l'assunzione di questo medicinale.

Infezioni

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se nota qualsiasi sintomo di infezione, come:

- febbre e/o sensazione di malessere.

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV e che in passato hanno sofferto di infezioni opportunistiche, subito dopo avere iniziato il trattamento anti-HIV possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che gli permette di combattere le infezioni che possono essersi presentate senza chiari sintomi.

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono manifestarsi anche patologie autoimmuni (una condizione che si verifica quando il sistema immunitario attacca i tessuti sani del corpo) dopo

avere iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I patologie autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se nota qualsiasi sintomo di infezione o altri sintomi, come:

- debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività.

Acidosi lattica

Alcune persone in trattamento con DUTREBIS o altri medicinali simili possono sviluppare un effetto indesiderato chiamato "acidosi lattica" e un ingrossamento del fegato. L'acidosi lattica è causata da un accumulo di acido lattico nell'organismo. È un effetto raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000) e, qualora si verifichi, insorge generalmente dopo alcuni mesi di trattamento. Può essere pericolosa per la vita e causare una compromissione degli organi interni.

- L'acidosi lattica è più probabile che insorga nelle persone che hanno problemi del fegato o nei soggetti in forte sovrappeso, specie se donne.

Durante il trattamento il medico verificherà l'eventuale comparsa di segni di acidosi lattica.

Informi immediatamente il medico se nota uno dei seguenti segni di acidosi lattica o si osserva la comparsa di qualsiasi altro sintomo che la preoccupa:

- respirazione difficoltosa, profonda e rapida, senso di sonnolenza, intorpidimento o debolezza delle braccia o delle gambe, malessere o sensazione di malessere (nausea o vomito), mal di stomaco.

Problemi alle ossa

Alcuni pazienti sottoposti a terapia di associazione per l'HIV possono sviluppare una malattia delle ossa chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da mancanza di apporto di sangue all'osso). Questa malattia ha maggiore probabilità di svilupparsi con trattamento a lungo termine per l'HIV, con danno più grave al sistema immunitario, con sovrappeso o uso di alcol o altri medicinali chiamati corticosteroidi.

Informi il medico se nota la comparsa di uno dei segni di osteonecrosi di seguito indicati:

- rigidità, sofferenza e dolore alle articolazioni (in particolare quelle dell'anca, del ginocchio e della spalla) e difficoltà motoria.

Cambiamenti nella conformazione corporea

Si rivolga al medico se nota cambiamenti nella conformazione corporea. Le persone che assumono medicinali antiretrovirali possono riscontrare cambiamenti nella conformazione del corpo, dovuti a una diversa distribuzione del grasso:

- può verificarsi una perdita di grasso dalle gambe, dalle braccia o dal volto; può accumularsi un eccesso di grasso a livello dell'addome, delle mammelle o degli organi interni; possono comparire masse di grasso (talvolta chiamate gobba di bufalo) sulla parte posteriore del collo. Non è ancora noto che cosa causi questi cambiamenti o se possano avere qualche effetto a lungo termine.

Alcune delle persone che assumono DUTREBIS o altri medicinali antiretrovirali possono avere altri effetti rilevati dalle analisi del sangue:

- livelli aumentati di acido lattico nel sangue che, in rari casi, possono portare ad acidosi lattica; livelli aumentati di zuccheri e grassi (trigliceridi e colesterolo) nel sangue; resistenza all'insulina (in caso di diabete ciò significa che bisognerà modificare la dose di insulina per mantenere sotto controllo lo zucchero nel sangue).

Bambini e adolescenti

DUTREBIS non deve essere usato nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

Altri medicinali e DUTREBIS

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché DUTREBIS potrebbe interagire con altri medicinali.

DUTREBIS non deve essere usato con i medicinali di seguito indicati. Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere:

- medicinali contenenti lamivudina – usati per trattare l'HIV o l'epatite B.
- medicinali contenenti raltegravir o emtricitabina – usati per trattare l'HIV.
- dosi elevate di co-trimossazolo – usato per trattare le infezioni.
- trimetoprim – usato per trattare le infezioni.
- interferoni assunti con o senza ribavirina – usati per trattare l'epatite.
- cladribina – usata per trattare la leucemia a cellule capellute.
- antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio – usati per il bruciore di stomaco. Si rivolga al medico per sapere quali altri medicinali può assumere.
- rifampicina – usata per trattare alcune infezioni come la tubercolosi. La rifampicina può ridurre i livelli di raltegravir (uno dei medicinali contenuti in DUTREBIS). Se sta assumendo rifampicina, il medico potrà decidere di modificare la dose utilizzando i medicinali contenuti in DUTREBIS separatamente.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- DUTREBIS non è raccomandato in gravidanza.
- Le donne affette dall'HIV non devono allattare i loro lattanti poiché i bambini possono contrarre l'infezione da HIV attraverso il latte materno. Si rivolga al medico per sapere quale può essere il modo migliore di nutrire il suo bambino.

Chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere qualsiasi medicinale se è in gravidanza o se sta allattando.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non usi macchinari, non guidi o non vada in bicicletta se le gira la testa dopo avere preso questo medicinale.

DUTREBIS compresse rivestite con film contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere DUTREBIS

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere. DUTREBIS deve essere usato in associazione con altri medicinali per l'HIV.

Quanto prendere

Adulti, bambini e adolescenti

La dose raccomandata è 1 compressa due volte al giorno.

Come assumere questo medicinale

- Deglutire la compressa intera (non frantumarla o masticarla).
- Questo medicinale può essere preso con o senza cibo o bevande.

Se prende più DUTREBIS di quanto deve

Non prenda più compresse di quanto prescritto dal medico. Se dovesse prendere troppe compresse, contatti il medico.

Se dimentica di prendere DUTREBIS

- Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Se se ne accorge entro 6 ore, deve prendere la compressa immediatamente. Se se ne accorge dopo 6 ore, salti la dose non assunta e prenda le dosi successive come al solito.

Se interrompe il trattamento con DUTREBIS

È importante che lei prenda DUTREBIS seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Non interrompa il trattamento perché:

- è molto importante prendere tutti i medicinali per l'HIV come prescritto e agli esatti orari previsti della giornata. Questo può permettere ai medicinali di funzionare meglio. Ciò riduce anche la possibilità che i medicinali smettano di essere efficaci nel combattere l'HIV (un fenomeno chiamato anche "resistenza al farmaco").
- Quando la sua scorta di DUTREBIS comincia a diminuire, se ne procuri dell'altro dal medico o dal farmacista. È infatti molto importante non rimanere senza il medicinale, anche per un periodo breve. Durante una breve interruzione nell'assunzione del medicinale la quantità di virus nel sangue può aumentare. Questo può significare che il virus HIV svilupperà resistenza a DUTREBIS e diventerà più difficile da trattare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

DUTREBIS contiene due medicinali: lamivudina e raltegravir. Di seguito sono elencati gli effetti indesiderati riscontrati con ciascuno dei due medicinali contenuti in DUTREBIS.

Effetti indesiderati gravi

Vada immediatamente dal medico se nota uno qualsiasi dei seguenti:

Questi sono non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- infezioni da herpes compreso l'herpes zoster
- anemia inclusa la forma dovuta a carenza di ferro
- segni e sintomi di infezione o infiammazione
- disturbo mentale
- intenzione o tentativo di suicidio
- infiammazione dello stomaco
- infiammazione del fegato (epatite). Quando l'epatite causa sintomi, essi possono comprendere: dolore di pancia; nausea e vomito; non sentire fame; ittero, che è quando la pelle o la parte bianca dell'occhio diventa di colore giallo
- insufficienza del fegato (il fegato smette di funzionare, cosa che può causare grave sanguinamento, gonfiore e problemi respiratori)
- eruzione cutanea allergica (incluse macchie rosse o pustole talvolta con vesciche e rigonfiamento della pelle)
- alcuni tipi di problemi renali, incluse le condizioni nelle quali i reni perdono la capacità di rimuovere i rifiuti e l'acqua in eccesso dal sangue. L'accumulo di rifiuti e liquidi, che interessa altri sistemi del corpo, potenzialmente può dare luogo a complicazioni.
- assunzione di medicinale in quantitativi superiori a quelli raccomandati.

Questi sono rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- acidosi lattica – i segni includono respirazione difficoltosa, profonda e rapida, senso di sonnolenza, intorpidimento o debolezza delle braccia o delle gambe, malessere o sensazione di malessere (nausea o vomito), mal di stomaco.

Vada immediatamente dal medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra elencati.

Altri effetti indesiderati

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa; senso di vertigine
- malessere o sensazione di malessere (nausea o vomito), diarrea, mal di stomaco
- senso di stanchezza, mancanza di energia, difficoltà a dormire (insonnia)
- febbre, sensazione generale di malessere
- disturbi muscolari e dolore muscolare, dolore alle articolazioni
- tosse, irritazione del naso o naso che cola
- eruzione cutanea, perdita dei capelli (alopecia)
- diminuzione dell'appetito
- sogni anormali; incubi; comportamento anormale; sensazione di profonda tristezza o di non essere degno
- sensazione di capogiro
- gonfiore; eccessiva presenza di gas nello stomaco o nell'intestino; indigestione; eruttazione
- eruzione cutanea (più spesso in caso di uso in associazione con darunavir)
- aumento degli enzimi del fegato nel sangue; alterazione dei globuli bianchi nel sangue; aumento dei livelli dei grassi nel sangue (quali colesterolo e trigliceridi); aumento del livello di enzimi secreti dalle ghiandole salivari o dal pancreas

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- infezione delle radici del capello; influenza; infezione cutanea dovuta a virus; infezione del tratto respiratorio superiore (come infiammazione della cavità nasale o dei seni situati intorno al naso; raffreddore comune); infezione linfonodale (ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine)
- verruca
- basso numero di globuli bianchi nel sangue che combattono le infezioni; dolore o gonfiore delle ghiandole (linfonodi) nel collo, nelle ascelle e nell'inguine
- reazione allergica;
- aumento dell'appetito; diabete; alti livelli di zucchero nel sangue; sete eccessiva; grave perdita di peso; disturbo del grasso corporeo
- sensazione di ansia; sensazione di confusione; umore depresso; variazioni di umore; attacco di panico
- perdita di memoria; dolore nella mano dovuto a compressione nervosa; disturbo dell'attenzione; capogiro in seguito a rapidi cambiamenti posturali; alterazione del gusto; aumento della sonnolenza; mancanza di energie; smemoratezza; emicrania; riduzione della sensibilità tattile, intorpidimento o debolezza delle braccia e/o delle gambe; formicolio; sonnolenza; cefalea da tensione; tremori; scarsa qualità del sonno
- disturbi visivi
- ronzii, sibili, fischi, suoni o altro rumore persistente nelle orecchie
- palpitazioni; battito cardiaco rallentato; battiti cardiaci accelerati o irregolari
- vampate di calore; pressione del sangue alta
- voce aspra, stridula o affaticata; perdita di sangue dal naso; congestione nasale
- dolore nella parte superiore dell'addome; disturbo al retto; stipsi; bocca secca; bruciore di stomaco; deglutizione dolorosa; infiammazione del pancreas (pancreatite); ulcera o ferita allo stomaco o nella parte superiore dell'intestino; perdita di sangue dall'ano; fastidio allo stomaco; infiammazione delle gengive; lingua gonfia, rossa e dolente
- accumulo di grasso nel fegato
- acne; anormale perdita o assottigliamento dei capelli; arrossamento della cute; anormale distribuzione del grasso corporeo, che può comprendere perdita di grasso dalle gambe, dalle braccia e dal viso e aumento del grasso a livello addominale; eccessiva sudorazione; sudorazioni notturne; ispessimento e prurito cutaneo dovuto al ripetuto grattarsi; lesione cutanea; cute secca

- dolore dorsale; dolore osseo/muscolare; dolorabilità o debolezza muscolare; dolore al collo; dolore alle braccia o alle gambe; infiammazione dei tendini; diminuzione del quantitativo di minerali nelle ossa
- calcoli renali; minzione notturna; cisti renale
- disfunzione erettile; aumento di volume delle mammelle negli uomini; sintomi della menopausa
- fastidio toracico; brividi; gonfiore della faccia; sensazione di nervosismo; massa a livello del collo; gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi; dolore
- diminuzione del numero di piastrine (un tipo di cellula del sangue che favorisce la coagulazione) documentata da analisi del sangue; riduzione della funzionalità renale documentata da analisi del sangue; aumento degli enzimi muscolari nel sangue; presenza di zucchero nelle urine; presenza di globuli rossi nelle urine; aumento di peso; aumento di taglia del girovita; diminuzione delle proteine nel sangue (albumina); aumento del tempo di coagulazione del sangue; basso numero di globuli rossi (anemia) documentato da analisi del sangue

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

- grave reazione allergica che causa gonfiore del viso, della lingua o della gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione
- rottura del tessuto muscolare
- disturbi del fegato, ad esempio ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, ingrossamento del fegato o fegato grasso
- aumento di un enzima chiamato amilasi documentato da analisi del sangue

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000)

- incapacità del midollo osseo di produrre nuovi globuli rossi (aplasia pura dei globuli rossi) documentata da analisi del sangue

Ulteriori effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti

- iperattività

Durante il trattamento con raltegravir sono stati riportati dolore, dolorabilità o debolezza muscolare.

I pazienti con HIV sono a più alto rischio di sviluppare un cancro rispetto ai pazienti senza la malattia. Negli studi clinici, il numero di pazienti affetti da HIV in trattamento con raltegravir che hanno sviluppato un cancro è stato simile a quello dei pazienti in trattamento con altri medicinali per trattare l'HIV.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra elencati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare DUTREBIS

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non prendere questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Che cosa contiene DUTREBIS

- I principi attivi sono lamivudina e raltegravir. Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di lamivudina e 300 mg di raltegravir (come potassico).
- Gli altri componenti sono: ipromellosa (2910), croscarmellosio sodico, lattosio monoidrato, silice (colloidale) diossido, magnesio stearato e cellulosa microcristallina. Inoltre, il film di rivestimento contiene i seguenti componenti inattivi: ipromellosa, lattosio monoidrato, triacetina, ferro ossido giallo, lacca di alluminio indaco carminio (E132) e titanio diossido.

Descrizione dell'aspetto di DUTREBIS e contenuto della confezione

La compressa rivestita con film è ovale, di colore verde, con impresso "144" su un lato. È disponibile una confezione: 1 flacone da 60 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatta il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

BE/LU

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

LT

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

BG

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

HU

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

CZ

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 011 111
dpoc_czechslovak@merck.com

MT

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

DK

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

NL

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

DE

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

NO

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5704221
msd_slovenia@merck.com

SK

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

FI

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

SE

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

UK

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.