

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DUTREBIS 150 mg / 300 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg lamivudino ir 300 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje tabletėje yra 39,70 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Žalia, ovali tabletė, kurios vienoje pusėje yra žyma „144“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

DUTREBIS kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais yra skiriamas suaugusiems, paaugliams ir vaikams nuo 6 metų amžiaus, sveriantiems ne mažiau kaip 30 kg, žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijai gydyti, kai nėra ar nebuvo nustatytas viruso atsparumas IGPI (integrazės gijos pernešimo inhibitorių) arba NATI (nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių) klasių antivirusiniams vaistinėms preparatams (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

#### Dozavimas

DUTREBIS reikia skirti kartu su kita veikliąja antiretrovirusine terapija (ART) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

*Suaugusieji, paaugliai ir vaikai (nuo 6 iki 11 metų amžiaus imtinai, sveriantys bent 30 kg)*

Rekomenduojama dozė yra po vieną tabletę (150 mg lamivudino / 300 mg raltegraviro) du kartus per parą.

Beto, 11 kg ir daugiau sveriantiems vaikams raltegraviras yra tiekiamas kramtomųjų tablečių farmacine forma, o 3 kg ir daugiau, bet mažiau kaip 20 kg sveriantiems mažiems vaikams ir kūdikiams nuo 4 savaičių amžiaus – granulių geriamajai suspensijai farmacine forma. Daugiau informacijos apie dozavimą rasite kramtomųjų tablečių ir granulių geriamajai suspensijai preparato charakteristikų santraukose (PCS).

Vyresniems nei 3 mėnesių vaikams, sveriantiems mažiau nei 14 kg, arba tabletės nuryti negebantiems pacientams yra tiekiamas taip pat ir geriamasis lamivudino tirpalas.

Didžiausia dozė yra po vieną tabletę du kartus per parą.

#### *Patarimai praleidus dozę*

Pacientas turi žinoti, kad jeigu nuo įprasto DUTREBIS vartojimo laiko praėjo mažiau kaip 6 valandos, paskirtąją DUTREBIS dozę reikia išgerti kuo greičiau. Jeigu prisimenama nuo įprasto vartojimo laiko praėjus daugiau kaip 6 valandoms, praleistosios dozės vartoti nebegalima ir šį vaistinį preparatą reikia toliau vartoti kaip įprasta.

#### *Senyvi pacientai*

Apie lamivudino ir raltegraviro skyrimą senyviems pacientams informacijos yra nedaug (žr. 5.2 skyrių). Dėl to šiems pacientams DUTREBIS skirti reikia atsargiai. Kadangi didžioji lamivudino dalis pašalinama pro inkstus, o senyvame amžiuje labiau tikėtina susilpnėjusi inkstų funkcija, reikia stebėti jų inkstų veiklą. Dėl susilpnėjusios inkstų veiklos gydymą DUTREBIS gali prireikti keisti gydymu atskiromis veikliosiomis medžiagomis (lamivudinu ir raltegraviru). Dozavimo instrukcijos pateikiamos atskirų DUTREBIS veikliųjų medžiagų PCS.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 50 ml/min., DUTREBIS skirti negalima. Inkstų veiklą reikia stebėti pacientams, kuriems yra labiau tikėtina, kad ji pablogės. Kai kreatinino klirensas tampa mažesnis kaip 50 ml/min., gydymą DUTREBIS reikia keisti gydymu atskiromis veikliosiomis medžiagomis (lamivudinu ir raltegraviru). Dozavimo instrukcijos pateikiamos atskirų DUTREBIS veikliųjų medžiagų PCS. Kadangi nėra žinoma, kiek DUTREBIS būtų pašalinama dializės metu, reikia vengti vaisto vartoti prieš dializės procedūrą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, DUTREBIS dozės koreguoti nereikia. Pacientams, sergantiems sunkiomis kepenų ligomis, lamivudino ir raltegraviro saugumas ir veiksmingumas neištirti. Dėl to pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, DUTREBIS reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

DUTREBIS negalima vartoti jaunesniems nei 6 metų vaikams. Jaunesniems nei 6 metų vaikams arba sveriantiems mažiau nei 30 kg pacientams pagal kūno svorį reikia koreguoti atskirų DUTREBIS veikliųjų medžiagų dozes. Dozavimo instrukcijos pateikiamos atskirų DUTREBIS veikliųjų medžiagų PCS. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

DUTREBIS tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Tabletes reikia nuryti nepažeistas, jų netraiskant ar nekramtant.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jau rimas veikliosios medžiagos arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Mototerapijai skirti DUTREBIS nerekomenduojama.

#### Depresija

Pacientams, o ypač jau sirgusiems depresija ar kita psichikos liga, buvo pastebėta depresijos atvejų, įskaitant mintis apie savižudybę ir bandymus nusižudyti. Depresija ar psichikos liga sirgusiems pacientams DUTREBIS skirti reikia atsargiai.

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 50 ml/min., DUTREBIS skirti negalima. Inkstų veiklą reikia stebėti pacientams, kuriems yra labiau tikėtina, kad ji pablogės. Kai kreatinino klirensas tampa mažesnis kaip 50 ml/min., gydymą DUTREBIS reikia keisti gydymu atskiromis

veikliosiomis medžiagomis (lamivudinu ir raltegraviru) (žr. 4.2 skyrių). Dozavimo instrukcijos pateikiamos atskirų DUTREBIS veikliųjų medžiagų PCS.

#### Oportunistinės infekcijos

Lamivudiną ar kitokią ART vartojantiems ligoniams vis tiek gali pasireikšti oportunistinės infekcijos arba kitos ŽIV infekcijos komplikacijos, todėl juos ir toliau turi atidžiai prižiūrėti gydytojas, turintis su ŽIV susijusiomis ligomis sergančių pacientų gydymo patirties.

#### ŽIV perdavimas

Pacientams reikia paaiškinti, kad šiuolaikinis antiretrovirusinis gydymas ŽIV neišgydo bei neįrodo, kad jis apsaugotų nuo ŽIV perdavimo rizikos kitiems žmonėms per kraują. Nors ir įrodyta, kad veiksmingas virusų slopinimas skiriant antiretrovirusinį gydymą reikšmingai sumažina riziką užkrėsti kitą asmenį lytiniu keliu, liekamosios rizikos atmesti negalima. Norint išvengti viruso perdavimo, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

#### Virusologinė nesėkmė ir atsparumo vystymasis

Apibendrinant, stebėtas žymus raltegraviro farmakokinetikos kintamumas vieno paciento organizme ir tarp pacientų (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Raltegraviras turi sąlyginai žemą genetinį barjerą atsparumui išsivystyti. Dėl to, norint sumažinti virusologinės nesėkmės ir atsparumo išsivystymo galimybes, kai tik įmanoma, DUTREBIS reikia skirti kartu su kitu veikliu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu (žr. 5.1 skyrių).

#### Pankreatitas

Lamivudinu gydyti žmonės retai susirgo pankreatitu. Vis dėlto nėra neaišku, ar jį sukėlė ARG, ar esanti ŽIV sukeliama liga. Jeigu klinikiniai požymiai, simptomai ar laboratorinių tyrimų nuokrypiai rodo, kad prasidėjo pankreatitas, gydymą DUTREBIS būtina nedelsiant nutraukti.

#### Pieno rūgšties acidozė

Vartojant nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI), tokių kaip lamivudinas, yra pastebėta pieno rūgšties acidozės atvejų, įprastai susijusių su hepatomegalija bei kepenų steatoze. Ankstyvieji požymiai (simptominė hiperlaktatemija) yra gerybiniai virškinimo trakto simptomai (pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas), nespecifinis bendras negalavimas, apetito netekimas, kūno svorio mažėjimas, kvėpavimo sistemos simptomai (dažnas ir (arba) gilus kvėpavimas) bei neurologiniai simptomai (įskaitant raumenų silpnumą).

Pieno rūgšties acidozė dažnai baigiasi mirtimi ir gali būti susijusi su pankreatitu, kepenų ar inkstų nepakankamumu.

Įprastai pieno rūgšties acidozė prasidedavo po kelių ar keliolikos gydymo mėnesių.

Pasireiškus simptominei hiperlaktatemijai ir metabolinei (pieno rūgšties) acidozei, progresuojant hepatomegalijai arba greitai didėjant aminotransferazių aktyvumui, gydymą NATI būtina nutraukti.

NATI reikia skirti atsargiai kiekvienam pacientui, ypač jei tai nutukusi moteris, sergančiam hepatomegalija, hepatitu ar turinčiam kitokių žinomų rizikos veiksnių susirgti kepenų liga ar kepenų steatoze (tarp tokių veiksnių yra kai kurių vaistų ir alkoholio vartojimas). Ypatinga rizika gali kilti ligoniams, užsikrėtusiems dar ir hepatito C virusu ir gydytiems alfa interferonu bei ribavirinu.

Pacientus, kuriems yra padidėjusi ši rizika, reikia stebėti ypač atidžiai.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, DUTREBIS dozės koreguoti nereikia. Pacientams, sergantiems sunkiomis kepenų ligomis, lamivudino ir raltegraviro saugumas ir veiksmingumas neištirti. Dėl to pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, DUTREBIS reikia skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą kepenų veikla jau buvo sutrikusi, įskaitant lėtinį hepatitą, kepenų funkcijos anomalijų dažnis sudėtinės ART metu yra padidėjęs, todėl jie turi būti stebimi remiantis įprasta praktika. Jeigu tokiems pacientams atsiranda kepenų ligos pasunkėjimo požymių, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo laikinai ar visiškai nutraukti.

#### ŽIV užsikrėtę pacientai, kartu infekuoti hepatito B ar C virusu

Lėtiniu hepatitu B ar C sergantiems pacientams, kuriems taikoma ART, sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo pavojus yra padidėjęs. Norėdami optimaliai gydyti ŽIV infekciją pacientams, kartu infekuotiems HBV, gydytojai turi vadovautis galiojančiomis ŽIV gydymo gairėmis. Tuo atveju, kai kartu skiriamas antivirusinis gydymas nuo hepatito B ar C, reikia vadovautis atitinkamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukomis. Nutraukus hepatito B virusu kartu infekuotų pacientų gydymą DUTREBIS, rekomenduojama periodiškai atlikti kepenų veiklos ir HBV replikacijos žymenų tyrimus, nes nutraukus gydymą lamivudinu hepatitas gali stipriai paūmėti.

#### Osteonekrozė

Nors ir manoma, kad priežastinių veiksnių yra daug (tarp jų ir kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunki imunosupresija, didesnis kūno masės indeksas), kaulų nekrozės atvejai yra pastebėti ypatingai tiems pacientams, sirgusiems pažengusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gydytiems sudėtine antiretrovirusine terapija. Pacientams reikia patarti, kad pajutę sąnarių dieglius ir skausmą, sąnarių sustingimą ar tuomet, jei pasidarytų sunku judėti, kreiptųsi į gydytojus konsultacijos.

#### Lipodistrofija

Sudėtinė ART ŽIV užsikrėtusiems pacientams gali sukelti kūno riebalų persiskirstymą (lipodistrofiją). Ilgalaičiai šios būklės padariniai šiuo metu nežinomi. Žinių apie atsiradimo mechanizmą nepakanka. Yra iškeltos hipotezės apie vidaus organų lipomatozės ir proteazių inhibitorių (PI) bei apie lipoatrofijos ir NATI tarpusavio ryšį. Didesnė lipodistrofijos rizika yra susijusi su individualiais veiksniais, tokiais kaip vyresnis amžius, ir nuo vaistų priklausomais veiksniais, tokiais kaip ilgesnė ART vartojimo trukmė ir su ja susiję metabolizmo sutrikimai. Klinikinio ištyrimo metu reikia vertinti fizinius riebalų persiskirstymo požymius. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų nustatyti lipidų kiekį ir gliukozės koncentraciją kraujyje nevalgius. Lipidų sutrikimus reikia gydyti kaip tai kliniškai reikalinga (žr. 4.8 skyrių).

#### Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus taikyti sudėtinę antiretrovirusinę terapiją (SART), gali kilti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Įprastai tokios reakcijos yra stebėtos pirmosiomis SART skyrimo savaitėmis ar mėnesiais. Atitinkami jų pavyzdžiai yra citomegaloviruso sukeltas retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterijų infekcijos ir *Pneumocystis carinii* pneumonija. Reikia vertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydymą. Yra pastebėta, kad imuninės reaktyvacijos metu pasireiškia ir autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga), tačiau pastebėtas jų pradžios laikas yra įvairus ir tokie reiškiniai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

#### Mitochondrijų funkcijos sutrikimas

*In vitro* ir *in vivo* tyrimais įrodyta, kad nukleozidų ir nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai gali sukelti įvairaus laipsnio mitochondrijų pažeidimą. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, natūraliems nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių poveikį prieš gimimą ir (arba) po jo, yra pastebėta mitochondrijų disfunkcijos atvejų. Pagrindinės pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metaboliniai (hiperlaktemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažniausiai būdavo laikini. Yra pastebėti kai kurie vėlai prasidėję neurologiniai sutrikimai: padidėjęs raumenų tonusas, traukuliai, elgesio sutrikimas. Kol kas nėra žinoma, ar šie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Kiekvieną vaiką, net neužkrėtą ŽIV, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų ir nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, būtina stebėti (atlikti klinikinius ir laboratorinius tyrimus), ir, atsiradus minėto poveikio požymių ar simptomų, reikia nuodugniai ištirti, ar nėra mitochondrijų funkcijos sutrikimo.

#### Miopatija ir rabdomiolizė

Gydant raltegraviru yra pastebėta miopatijos ir rabdomiolizės atvejų. Pacientams, kuriems anksčiau yra buvusi miopatija arba rabdomiolizė arba yra padidėjęs jų pasireiškimo pavojus, pavyzdžiui, pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, žinomai galinčių sukelti minėtas būkles, DUTREBIS reikia skirti atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

#### Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

DUTREBIS negalima vartoti kartu su bet koku kitu vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra lamivudino, raltegraviro ar emtricitabino.

Lamivudino skirti kartu su kladribinu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Raltegraviro vartojimas kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio, sumažina raltegraviro koncentraciją plazmoje. DUTREBIS vartoti kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Rifampicinas sumažina raltegraviro koncentraciją plazmoje, todėl DUTREBIS skirti kartu su rifampicinu negalima (žr. 4.5 skyrių); poveikis raltegraviro veiksmingumui nėra žinomas. Jeigu rifampicino skyrimo neišvengti, gydymą DUTREBIS galima keisti gydymu atskiromis veikliosiomis medžiagomis (lamivudinu ir raltegraviru). Dozavimo instrukcijos pateikiamos atskirą DUTREBIS veikliųjų medžiagų PCS.

Be to, DUTREBIS kartu su kitais stipriais uridindifosfatgliukuronoziltransferazės (UGT) 1A1 induktoriais skirti reikia atsargiai.

#### Sunkios odos ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Raltegraviro vartojusiems pacientams yra pastebėtos sunkios, galimai pavojingos gyvybei ir mirtinos odos reakcijos, daugeliu atvejų gydytiems kartu ir kitais vaistiniais preparatais, susijusiais su šiomis reakcijomis. Tame tarpe gali pasireikšti *Stevens-Johnson* sindromo ar toksinės epidermio nekrolizės atvejų. Be to, yra pastebėtos padidėjusio jautrumo reakcijos, apibūdintos kaip išbėrimas, bendrieji organizmo sutrikimai ir kartais organų disfunkcija, įskaitant kepenų nepakankamumą. Pasireiškus sunkios odos reakcijos ar padidėjusio jautrumo reakcijos požymiams ar simptomams (įskaitant, bet neapsiribojant, sunkų išbėrimą ar išbėrimą kartu su karščiavimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių skausmu, pūslelinėmis, burnos pažaidomis, konjunktyvitu, veido edema, hepatitu, eozinofilija, angioneurozine edema), DUTREBIS ir kitų įtariamų vaistinių preparatų vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Reikia stebėti klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazes, ir pradėti taikyti atitinkamą gydymą. Atsiradus sunkiam išbėrimui, vėlavimas nutraukti DUTREBIS ar kitų įtariamų vaistinių preparatų vartojimą gali sukelti gyvybei pavojingas reakcijas.

#### Išbėrimas

Pacientams, anksčiau gydytiems vaistų deriniais, kuriuose buvo raltegraviro ir darunaviro, išbėrimas pasireiškė dažniau, palyginus su pacientais, gydytais raltegraviru be darunaviro arba darunaviru be raltegraviro (žr. 4.8 skyrių).

#### Laktazė

DUTREBIS plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra laktazės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Kadangi DUTREBIS sudėtyje yra lamivudino ir raltegraviro, vartojant DUTREBIS gali pasireikšti bet kuri sąveika, nustatyta kiekvienai šiai veikliajai medžiagai individualiai. Sąveikos tyrimai su šiomis veikliosiomis medžiagomis yra atlikti tik suaugusiesiems.

Lamivudino metabolizme CYP3A nedalyvauja, todėl sąveika su šioje sistemoje metabolizuojamais vaistiniais preparatais, pvz., PI, nėra tikėtina.

*In vitro* tyrimai rodo, kad raltegraviras nėra citochromo P450 (CYP) fermentų substratas, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP3A neslopina, CYP3A4 neindukuoja ir su P-glikoproteinu susijusio transporto neslopina. Remiantis šiais duomenimis nesitikima, kad raltegraviras paveiktų vaistinių preparatų, kurie yra minėtų fermentų ar P-glikoproteino substratai, farmakokinetiką.

Lamivudinas daugiausia yra šalinamas aktyvios sekrecijos inkstuose būdu per organinių kationų transporto sistemą. Reikia apsvarstyti tarpusavio sąveikos su kitais vaistiniais preparatais galimybę, ypač su tais, kurių pagrindinis eliminacijos būdas yra aktyvi sekrecija inkstuose per organinių kationų transporto sistemą, pvz., trimetoprimu. Kiti vaistiniai preparatai (pvz., ranitidinas, cimetidinas) yra tik iš dalies šalinami šiuo būdu ir nesąveikauja su lamivudinu. NATI (pvz., didanozinas, zidovudinas) nėra eliminuojami šiuo būdu, jų sąveika su lamivudinu nėra tikėtina.

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* tyrimais, raltegraviras daugiausia šalinamas metabolizuojant su UGT1A1 susijusiu gliukuronidacijos keliu.

Nors *in vitro* tyrimai parodė, kad raltegraviras nėra UDP-gliukuronoziltransferazų (UGT) 1A1 ir 2B7 inhibitorius, remiantis vieno klinikinio tyrimo metu stebėtu poveikiu bilirubino gliukuronidacijai galima spręsti, kad tam tikras UGT1A1 slopinimas *in vivo* gali pasireikšti. Vis dėlto atrodo nepanašu, kad šio poveikio dydis nulemtų kliniškai reikšmingą vaistų sąveiką.

Buvo stebėtas žymus raltegraviro farmakokinetikos kintamumas tarp skirtingų pacientų ir vieno paciento organizme. Toliau paminėtos vaistų sąveikos informacija paremta geometrinių vidurkių vertėmis, o poveikis individualiam pacientui negali būti tiksliai numatomas.

Vaistinių preparatų DUTREBIS ir etravirino sąveikos tyrimų metu, raltegraviro atžvilgiu, kliniškai reikšmingos vaistų tarpusavio sąveikos tarp raltegraviro ir etravirino nebuvo. Šiuos vaistinius preparatus skiriant kartu, jų dozės koreguoti nereikia.

Vartojant trimetoprimo / sulfametoksazolo 160 mg / 800 mg dozę, dėl trimetoprimo poveikio lamivudino ekspozicija padidėja 40 %, o sulfametoksazolas nesąveikauja. Tačiau, jeigu paciento inkstų veikla yra normali, DUTREBIS dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių). Trimetoprimo ar sulfametoksazolo farmakokinetikos lamivudinas neveikia. Jeigu būtina kartu paskirti DUTREBIS, reikia stebėti pacientų klinikinę būklę. Reikia vengti DUTREBIS skirti kartu su didelėmis kotrimoksazolo dozėmis *Pneumocystis carinii* sukeltos pneumonijos ir toksoplazmozės gydymui.

Vartojant kartu su lamivudinu buvo stebėtas vidutiniškas (28 %) zidovudino  $C_{max}$  padidėjimas, tačiau bendroji ekspozicija (AUC) pakito nereikšmingai. Zidovudinas lamivudino farmakokinetikai įtakos neturi (žr. 5.2 skyrių).

Lamivudinas *in vitro* slopina viduląstelinį kladribino fosforilinimą, dėl to kyla galima rizika, kad gydymo metu vartojant šių vaistinių preparatų derinį kladribinas taps neveiksmingu. Kai kurie klininiai duomenys taip pat rodo galimą lamivudino sąveiką su kladribinu. Dėl to DUTREBIS kartu su kladribinu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu raltegraviras kliniškai reikšmingo poveikio etravirino, maraviroko, tenofoviro, hormoninių kontraceptikų, metadono, midazolamo ar bocepreviro farmakokinetikai neturėjo.

Kai kurių tyrimų metu raltegraviro vartojimas kartu su darunaviru sukėlė vidutinišką darunaviro koncentracijos plazmoje sumažėjimą, tačiau šio poveikio mechanizmas nėra žinomas. Vis dėlto neatrodo, kad raltegraviro poveikis darunaviro koncentracijai plazmoje būtų kliniškai reikšmingas.

DUTREBIS kartu su rifampicinu skirti negalima. Rifampicinas sumažina raltegraviro kiekį plazmoje, poveikis raltegraviro veiksmingumui yra nežinomas. Vis dėlto jeigu vartoti kartu su rifampicinu reikia, gydymą DUTREBIS galima pakeisti gydymu atskiromis veikliosiomis medžiagomis (lamivudinu ir raltegraviru). Dozavimo instrukcijos pateikiamos atskirų DUTREBIS veikliųjų medžiagų PCS. Atsižvelgiant į tai, kad raltegravirą daugiausia metabolizuoja UGT1A1, DUTREBIS kartu su kitais stipriais UGT1A1 induktoriais skirti taip pat reikia atsargiai. Kitų stiprių vaistinių preparatus metabolizuojančių fermentų induktorių, tokių kaip fenitoinas ar fenobarbitalis, poveikis UGT1A1 yra nežinomas. Ne tokie stiprūs induktoriai (pvz., efavirenzas, nevirapinas, etravirinas, rifabutinas, gliukokortikoidai, jonažolės preparatai, pioglitazonas) gali būti skiriami kartu su DUTREBIS.

DUTREBIS vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra žinomi kaip stiprūs UGT1A1 inhibitoriai (pvz., atazanaviru), gali padidėti raltegraviro koncentracija plazmoje. Mažiau stiprūs UGT1A1 inhibitoriai (pvz., indinaviras, sakvinaviras) taip pat gali padidinti raltegraviro koncentraciją plazmoje, tačiau, lyginant su atazanaviru, poveikis mažesnis. Be to, raltegraviro kiekį plazmoje gali padidinti tenofoviras, tačiau šio poveikio mechanizmas nežinomas (žr. 1 lentelę). Klinikinių tyrimų metu didžioji dalis pacientų vartojo atazanavirą ir (arba) tenofovirą, šiuos abu vaistinius preparatus, padidinančius raltegraviro koncentraciją plazmoje, optimizuotos bazinės terapijos (angl. *optimized background therapy*, OBT) režimo metu. Atazanaviro ir (arba) tenofoviro vartojimuems pacientams stebėtas saugumo pobūdis buvo panašus į šių vaistinių preparatų nevartojusių pacientų saugumo pobūdį, todėl DUTREBIS dozės koreguoti nereikia.

DUTREBIS vartojant kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra dvivalenčio metalo katijonų, dėl chelatų susidarymo gali sumažėti raltegraviro absorbcija ir dėl to sumažėti raltegraviro koncentracija plazmoje. Antacidinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio, vartojimas mažiau nei 6 valandas prieš ar po raltegraviro vartojimo reikšmingai sumažina raltegraviro koncentraciją plazmoje. Dėl to DUTREBIS vartoti kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, nerekomenduojama. Raltegraviro vartojant kartu su antacidiniu vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra kalcio karbonato, raltegraviro koncentracija plazmoje sumažėjo, tačiau ši sąveika nėra kliniškai reikšminga. Dėl to DUTREBIS vartojant kartu su antacidiniu vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra kalcio karbonato, dozės koreguoti nereikia.

DUTREBIS vartojimas kartu su kitais skrandžio pH didinančiais vaistiniais preparatais (pvz., omeprazolu ar famotidinu) gali padidinti raltegraviro absorbcijos greitį bei raltegraviro koncentraciją plazmoje (žr. 1 lentelę). III fazės klininio tyrimo metu pacientų, vartojusių protonų siurblio inhibitorių ar H<sub>2</sub> antagonistų, ir šių skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų nevartojusių pacientų pogrūdiuose saugumo pobūdis buvo panašus. Dėl to DUTREBIS skiriant kartu su protonų siurblio inhibitoriais ar H<sub>2</sub> antagonistais dozės koreguoti nereikia.

DUTREBIS sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų ir kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos yra išdėstytos toliau pateiktoje 1 lentelėje.

#### 1 lentelė

**Farmakokinetinės sąveikos tarp DUTREBIS sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų ir kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų duomenys**

| Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį                                                   | Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)                                                                                                    | Rekomendacijos skiriant kartu su DUTREBIS |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>                                             |                                                                                                                                       |                                           |
| <i>Proteazių inhibitoriai (PI)</i>                                                           |                                                                                                                                       |                                           |
| <b>atazanaviras/ritonaviras/raltegraviras</b><br>(du kartus per parą po 400 mg raltegraviro) | raltegraviro AUC ↑ 41 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↑ 77 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↑ 24 %<br><br>(UGT1A1 slopinimas) | DUTREBIS dozės koreguoti nereikia.        |
| <b>atazanaviras/ritonaviras/lamivudinas</b>                                                  | Sąveika netirta                                                                                                                       |                                           |

| Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį                                                   | Sąveika<br>(mechanizmas, jei žinomas)                                                                                                                                                                                                                         | Rekomendacijos<br>skiriant kartu su<br>DUTREBIS                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>tipranaviras/ritonaviras/raltegraviras</b><br>(du kartus per parą po 400 mg raltegraviro) | raltegraviro AUC ↓ 24 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↓ 55 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↓ 18 %<br><br>(UGT1A1 indukcija)                                                                                                                          | DUTREBIS dozės koreguoti nereikia.                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>tipranaviras/ritonaviras/lamivudinas</b>                                                  | Sąveika netirta                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)                                |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>efavirenzas/raltegraviras</b><br>(vienkartinė 400 mg raltegraviro dozė)                   | raltegraviro AUC ↓ 36 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↓ 21 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↓ 36 %<br><br>(UGT1A1 indukcija)                                                                                                                          | DUTREBIS dozės koreguoti nereikia.                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>efavirenzas/lamivudinas</b>                                                               | Sąveika netirta                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>etravirinas/raltegraviras</b><br>(du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)              | raltegraviro AUC ↓ 10 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↓ 34 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↓ 11 %<br><br>(UGT1A1 indukcija)<br><br>etravirino AUC ↑ 16 %<br>etravirino C <sub>12 val</sub> ↑ 17 %<br>etravirino C <sub>max</sub> ↑ 4 %               | DUTREBIS arba etravirino dozės koreguoti nereikia.                                                                                                                                                                                                              |
| <b>etravirinas/DUTREBIS</b><br>(DUTREBIS 150 mg lamivudino / 300 mg raltegraviro)            | raltegraviro AUC ↑ 8 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↑ 20 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↓ 14 %                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Nukleozidų ir (arba) nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)              |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>emtricitabinas</b>                                                                        | DEI netirtas                                                                                                                                                                                                                                                  | DUTREBIS kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, skirti nerekomenduojama kadangi ir lamivudinas (esantis DUTREBIS sudėtyje), ir emtricitabinas yra citidino analogai (t. y., kyla viduląstelinės sąveikos pavojus (žr. 4.4 skyrių). |
| <b>tenofoviras/raltegraviras</b><br>(du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)              | raltegraviro AUC ↑ 49 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↑ 3 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↑ 64 %<br><br>(sąveikos mechanizmas nežinomas)<br><br>tenofoviro AUC ↓ 10 %<br>tenofoviro C <sub>24 val</sub> ↓ 13 %<br>tenofoviro C <sub>max</sub> ↓ 23 % | DUTREBIS arba tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.                                                                                                                                                                                       |
| <b>tenofoviras/lamivudinas</b>                                                               | Sąveika netirta                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį                            | Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)                                                                                                                                                                                                                             | Rekomendacijos skiriant kartu su DUTREBIS                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| zidovudinas/lamivudinas                                               | lamivudino FK ↔<br><br>zidovudino C <sub>max</sub> ↑ 28 %<br>zidovudino AUC ↔                                                                                                                                                                                  | DUTREBIS arba zidovudino dozės koreguoti nereikia.                                                                                                                                                                                                                                                      |
| zidovudinas/raltegraviras                                             | Sąveika netirta                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| kladribinas/raltegraviras                                             | Sąveika netirta                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| kladribinas/lamivudinas                                               | Dėl viduląstelinio kladribino fosforilinimo slopinimo lamivudinu sąveika tarp lamivudino ir kladribino yra galima.                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| CCR5 inhibitoriai                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| maravirokas/raltegraviras (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro) | raltegraviro AUC ↓ 37 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↓ 28 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↓ 33 %<br><br>(sąveikos mechanizmas nežinomas)<br><br>maraviroko AUC ↓ 14 %<br>maraviroko C <sub>12 val</sub> ↓ 16 %<br>maraviroko C <sub>max</sub> ↓ 21 % | DUTREBIS arba maraviroko dozės koreguoti nereikia.                                                                                                                                                                                                                                                      |
| maravirokas/lamivudinas                                               | Sąveika netirta                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI PĖS HCV                          |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| NS3/4A proteazės inhibitoriai (PI)                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| bocepreviras/raltegraviras (vienkartinė raltegraviro 400 mg dozė)     | raltegraviro AUC ↑ 4 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↓ 25 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↑ 11 %<br><br>bocepreviro AUC ↓ 2 %<br>bocepreviro C <sub>8 val</sub> ↓ 26 %<br>bocepreviro C <sub>max</sub> ↓ 4 %<br><br>(sąveikos mechanizmas nežinomas)  | DUTREBIS arba bocepreviro dozės koreguoti nereikia.                                                                                                                                                                                                                                                     |
| bocepreviras/lamivudinas                                              | Sąveika netirta                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ANTIMIKROBINIAI VAISTINIAI PREPARATAI                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Antimikobakteriniai                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| rifampicinas/raltegraviras (vienkartinė 400 mg raltegraviro dozė)     | raltegraviro AUC ↓ 40 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↓ 61 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↓ 38 %<br><br>(UGT1A1 indukcija)                                                                                                                           | Rifampicino kartu su DUTREBIS skirti nerekomenduojama. Jeigu vartoti kartu su rifampicinu reikia, gydymą DUTREBIS galima pakeisti gydymu atskiromis veikliosiomis medžiagomis (lamivudinu ir raltegraviru). Dozavimo instrukcijos pateikiamos atskirų DUTREBIS veikliųjų medžiagų PCS (žr. 4.4 skyriu). |
| rifampicinas/lamivudinas                                              | Sąveika netirta                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį                            | Sąveika (mechanizmas, jei žinomas)                                      | Rekomendacijos skiriant kartu su DUTREBIS                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| trimetoprimas /sulfametoksazolas / raltegraviras                      | Sąveika netirta                                                         | DUTREBIS ar trimetoprimo / sulfametoksazolo dozės koreguoti nereikia, nebent paciento inkstų veikla yra sutrikusi (žr. 4.2 skyrių).                                                                   |
| trimetoprimas /sulfametoksazolas / lamivudinas                        | lamivudino AUC ↑ 40 %<br><br>trimetoprimo FK ↔<br>sulfametoksazolo FK ↔ | Kartu su DUTREBIS reikia vengti skirti dideles kotrimoksazolio dozės <i>Pneumocystis carinii</i> sukeltos pneumonijos ir toksoplazmozės gydymui.                                                      |
| <b>RAMINAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI</b>                              |                                                                         |                                                                                                                                                                                                       |
| midazolamas/raltegraviras (du kartus per parą po 400 mg raltegraviro) | midazolamo AUC ↓ 8 %<br>midazolamo C <sub>max</sub> ↑ 3 %               | DUTREBIS arba midazolamo dozės koreguoti nereikia.                                                                                                                                                    |
| midazolamas/lamivudinas                                               | Sąveika netirta                                                         | Šie rezultatai rodo, kad raltegraviras nėra nei CYP3A4 induktorius, nei inhibitorius, todėl nesitikima, kad raltegraviras paveiktų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, farmakokinetiką. |

| Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį                                                                                                         | Sąveika<br>(mechanizmas, jei žinomas)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Rekomendacijos<br>skiriant kartu su<br>DUTREBIS                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANTACIDINIAI VAISTINIAI PREPARATAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA METALŲ KATIJONŲ                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                               |
| antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio hidroksido/raltegraviras<br>(du kartus per parą po 400 mg raltegraviro) | raltegraviro AUC ↓ 49 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↓ 63 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↓ 44 %<br><br><u>Pavartojus likus 2 valandoms iki raltegraviro dozės</u><br>raltegraviro AUC ↓ 51 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↓ 56 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↓ 51 %<br><br><u>Pavartojus praėjus 2 valandoms po raltegraviro dozės</u><br>raltegraviro AUC ↓ 30 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↓ 57 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↓ 24 %<br><br><u>Pavartojus likus 6 valandoms iki raltegraviro dozės</u><br>raltegraviro AUC ↓ 13 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↓ 50 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↓ 10 %<br><br><u>Pavartojus praėjus 6 valandoms po raltegraviro dozės</u><br>raltegraviro AUC ↓ 11 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↓ 49 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↓ 10 %<br><br>(metalo katijonų chelatų susidarymas) | Antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio, sumažina raltegraviro koncentraciją plazmoje. DUTREBIS vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, nerekomenduojama. |
| antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio hidroksido/lamivudinas                                                  | Sąveika netirta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                               |
| antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra kalcio karbonato / raltegraviras<br>(du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)             | raltegraviro AUC ↓ 55 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↓ 32 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↓ 52 %<br><br>(metalo katijonų chelatų susidarymas)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                               |
| antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra kalcio karbonato / lamivudinas                                                              | Sąveika netirta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | DUTREBIS dozės koreguoti nereikia.                                                                                                                                                                                                            |
| H2 RECEPTORIŲ BLOKATORIAI IR PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                               |
| omeprazolas/raltegraviras<br>(du kartus per parą po 400 mg raltegraviro)                                                                           | raltegraviro AUC ↑ 37 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↑ 24 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↑ 51 %<br><br>(padidėjęs tirpumas)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | DUTREBIS dozės koreguoti nereikia.                                                                                                                                                                                                            |

| Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį                                                            | Sąveika<br>(mechanizmas, jei žinomas)                                                                                                            | Rekomendacijos<br>skiriant kartu su<br>DUTREBIS                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| omeprazolas/lamivudinas                                                                               | Sąveika netirta                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |
| famotidinas/raltegraviras<br>(du kartus per parą po 400 mg<br>raltegraviro)                           | raltegraviro AUC ↑ 44 %<br>raltegraviro C <sub>12 val</sub> ↑ 6 %<br>raltegraviro C <sub>max</sub> ↑ 60 %<br><br>(padidėjęs tirpumas)            | DUTREBIS dozės<br>koreguoti nereikia.                                                                                                    |
| famotidinas/lamivudinas                                                                               | Sąveika netirta                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |
| HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI                                                                            |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |
| Etinilestradiolis<br>Norelgestrominas/raltegraviras<br>(du kartus per parą po 400 mg<br>raltegraviro) | Etinilestradiolio AUC ↓ 2 %<br>Etinilestradiolio C <sub>max</sub> ↑ 6 %<br>Norelgestromino AUC ↑ 14 %<br>Norelgestromino C <sub>max</sub> ↑ 29 % | DUTREBIS arba<br>hormoninių<br>kontraceptikų (kurie<br>sudėtyje yra estrogeno ir<br>(arba) progesterono)<br>dozės koreguoti<br>nereikia. |
| Etinilestradiolis<br>Norelgestrominas/lamivudinas                                                     | Sąveika netirta                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |
| OPIOIDINIAI ANALGETIKAI                                                                               |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |
| metadonas/raltegraviras<br>(du kartus per parą po 400 mg<br>raltegraviro)                             | metadono AUC ↔<br>metadono C <sub>max</sub> ↔                                                                                                    | DUTREBIS arba<br>metadono dozės<br>koreguoti nereikia.                                                                                   |
| metadonas/lamivudinas                                                                                 | Sąveika netirta                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

##### Nėštumas

DUTREBIS nėštumo metu vartoti negalima.

Duomenų apie raltegraviro vartojimą nėštumo laikotarpiu nepakanka, tačiau daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1000 nėštumo baigčių) nerodo lamivudino poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui. Raltegraviro tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr 5.3 skyry). Galimas pavojus žmonėms yra nežinomas.

Kartu ir hepatito virusu užsikrėtusioms pacientėms, kuri yra gydoma DUTREBIS o vėliau pastoja, atveju reikia atsižvelgti į tai, kad nutraukus gydymą DUTREBIS, hepatitas gali pasikartoti.

##### *Mitochondrijų funkcijos sutrikimas*

Išrodyta, kad nukleozidų ir nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai *in vitro* ir *in vivo* gali sukelti įvairaus laipsnio mitochondrijų pažeidimą. Yra gauta pranešimų apie mitochondrijų disfunkcijos atsiradimą kūdikiams, kurie prieš gimimą ir (arba) po gimimo buvo paveikti nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (žr 4.4 skyry).

##### *Antiretrovirusinio gydymo nėštumo metu registras (angl. Antiretroviral Pregnancy Registry)*

Norint stebėti motinos ir vaisiaus baigtis, jeigu nėščioji netyčia pavartojo DUTREBIS, buvo įkurtas Antiretrovirusinio gydymo nėštumo metu registras. Gydytojai yra skatinami registruoti pacientės šiame registre.

Įprastai sprendžiant, ar nėščiai moteriai paskirti antiretrovirusinį gydymą nuo ŽIV infekcijos ir tokiu būdu sumažinti vertikalios ŽIV perdavimo naujagimiui pavojų, kad būtų galima apibrėžti saugumą vaisiui, reikia atsižvelgti į tyrimų su gyvūnais bei klinikinės nėščiųjų gydymo patirties duomenis.

##### Žindymas

DUTREBIS vartojančioms moterims žindyti nerekomenduojama. Įprastai ŽIV užsikrėtusioms moterims rekomenduojama nežindyti, kad kūdikio neužkrėstų ŽIV.

Išgėrus lamivudino, motinos piene susidaro panaši jo koncentracija, kaip ir kraujo serume.

Nežinoma, ar raltegraviras išsiskiria į motinos pieną. Vis dėlto raltegraviras išskiriamas į žiurkių patelių pieną. Tyrimų su žiurkėmis metu duodant patelėms 600 mg/kg dozę per parą, veikliosios medžiagos vidutinės koncentracijos piene buvo maždaug 3 kartus didesnės nei patelių plazmoje.

#### Vaisingumas

Duomenų apie DUTREBIS poveikį žmonių vaisingumui nėra. Žiurkių patinėliams ir patelėms skiriant iki 600 mg/kg per parą dozes, kurios sukėlė 3 kartus didesnę ekspoziciją nei žmonėms rekomenduojamos vartoti dozės, poveikio vaisingumui nebuvo stebėta.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Kai kuriuos pacientus gydant deriniais, kurių sudėtyje buvo raltegraviro, buvo pastebėtas svaigulys galintis paveikti kai kurių pacientų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Specialių DUTREBIS klinikinių tyrimų su pacientais nėra atlikta. DUTREBIS saugumo pobūdis yra paremtas atskirų DUTREBIS sudedamųjų dalių (lamivudino ir raltegraviro) saugumo duomenimis.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos gydant lamivudinu, yra galvos skausmas, pykinimas, bendras negalavimas, nuovargis, nosies sutrikimai ir simptomai, viduriavimas ir kosulys. Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į raltegravirą buvo galvos skausmas ir pykinimas.

Gydant nukleozidų analogais yra pastebėta pieno rūgšties acidozės atvejų, kartais mirtinų, kurie įprastai būdavo susiję su sunkia hepatomegalija ir kepenų steatoze (žr. 4.4 skyrių).

Anksčiau gydytiems ir dar negydytiems pacientams, kurie pradėjo vartoti raltegravirą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, buvo pastebėta vėžio atvejų. Specifinio vėžio tipai ir dažnis buvo tokie, kokių buvo galima tikėtis sunkiu imunodeficitą turinčioje populiacijoje. Šių tyrimų metu vėžio atsiradimo rizika raltegravirą vartojusių pacientų ir palyginamuosius preparatus vartojusių pacientų grupėse buvo panaši.

Raltegraviru gydytiems tiriamiesiems buvo stebėti II-IV laipsnio kreatinkinazės aktyvumo laboratorinių tyrimų nuokrypiai. Yra pastebėta miopatijos ir raudoniųjų raumelių atvejų. Pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta miopatija ar raudoniųjų raumelių arba yra padidėjęs jų pasireiškimo pavojus, pavyzdžiui, kartu vartojant su minėtomis būklėmis susijusių vaistinių preparatų, DUTREBIS skirti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Sudėtinė ART yra susijusi su ŽIV užsikrėtusių pacientų kūno riebalų persiskirstymu (lipodistrofija), įskaitant periferinių ir veido poodinių riebalų išnykimą, padidėjusį pilvo ir vidaus organų riebalų kiekį, krūtų hipertrofiją ir riebalų sankaupą sprando srityje (buivolo kupra).

Sudėtinė ART yra susijusi su medžiagų apykaitos sutrikimais, tokiais kaip hipertrigliceridemija, hipercholesterolemija, atsparumas insulinui, hiperglikemija ir hiperlaktatemija (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, ypač turintiems visuotinai pripažintų rizikos veiksnių, sergantiems progresavusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gydomiems sudėtinė antiretrovirusine terapija, yra pastebėta kaulų nekrozės atvejų. Jų dažnis yra nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus taikyti sudėtinę antiretrovirusinę terapiją, gali kilti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pastebėtos gydant ŽIV ligą lamivudinu ir (arba) raltegraviru (vartojant vieną arba kartu su kitu antiretrovirusiniu vaistu).

Klinikinių tyrimų metu arba po rinkodaros teisės suteikimo pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos toliau pagal kūno sistemas, organų klases ir absoliutųjį dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10\,000$ ).

| Organų sistemų klasė                                                         | Dažnis     | Lamivudinas ir (arba) raltegraviras (vartojant vieną arba kartu su kitu ARG)*                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijos ir infestacijos                                                   | nedažni    | lytinių organų pūslelinė, folikulitas, gastroenteritas, paprastoji pūslelinė, herpes viruso sukelta infekcija, juosiančioji pūslelinė, gripas, limfmazgių pūlinys, užkrečiamasis moliuskas, nazofaringitas, viršutinės kvėpavimo takų infekcija                                                              |
| Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai) | nedažni    | odos papiloma                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai                                       | nedažni    | geležies stokos mažakraujystė, limfmazgių skausmas, limfadenopatija, neutropenija ir anemija (abi retkarčiais sunkios), trombocitopenija                                                                                                                                                                     |
|                                                                              | labai reti | grynoji eritrocitų aplazija                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Imuninės sistemos sutrikimai                                                 | nedažni    | imuniteto atsistatymo sindromas, padidėjęs jautrumas vaistiniams preparatams, padidėjęs jautrumas                                                                                                                                                                                                            |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai                                            | dažni      | apetito sumažėjimas                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                              | nedažni    | išsekimas, cukrinis diabetas, dislipidemija, hipercholesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, apetito padidėjimas, polidipsija, kūno riebalų sutrikimas                                                                                                                        |
| Psichikos sutrikimai                                                         | dažni      | nenormalūs sapnai, nemiga, košmariški sapnai, nenormalus elgesys, depresija                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                              | nedažni    | psichikos sutrikimai, bandymas nusižudyti, nerimas, sumišimo būseną, depresinė nuotaika, didžioji depresija, vidurinioji nemiga, nuotaikos pakitimas, panikos ataka, miego sutrikimas, mintys apie savižudybę, savižudiškas elgesys (ypač pacientams, sergantiems psichikos liga)                            |
| Nervų sistemos sutrikimai                                                    | dažni      | galvos svaigimas, galvos skausmas, psichomotorinis hiperaktyvumas                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                              | nedažni    | amnezija, riešo kanalo tunelinis sindromas, pažinimo sutrikimas, dėmesio sutrikimas, posturalinis galvos svaigimas, disgeuzija, hipersomnija, hipestezija, letargija, atminties sutrikimas, migrena, periferinė neuropatija, parestzija, mieguistumas, įtampos tipo galvos skausmas, tremoras, blogas miegas |
| Akių sutrikimai                                                              | nedažni    | regėjimo pablogėjimas                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Ausų ir labirintų sutrikimai                                                 | dažni      | galvos svaigimas                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                              | nedažni    | spengimas ausyse                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Širdies sutrikimai                                                           | nedažni    | palpitacijos, sinusinė bradikardija, skilvelinės ekstrasistolės                                                                                                                                                                                                                                              |
| Kraujagyslių sutrikimai                                                      | nedažni    | karščio pylimas, hipertenzija                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai               | dažni      | kosulys, nosies užgulimas                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                              | nedažni    | disfonija, kraujavimas iš nosies                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Organų sistemų klasė                                | Dažnis  | Lamivudinas ir (arba) raltegraviras (vartojant vieną arba kartu su kitu ARG)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Virškinimo trakto sutrikimai                        | dažni   | pilvo tempimas, viduriavimas, pilvo pūtimas, pykinimas, vėmimas, nevirškinimas, pilvo skausmas ar diegliai                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                     | nedažni | gastritas, nemalonus pojūtis pilvo srityje, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo skausmingumas, nemalonus pojūtis išangės ir tiesiosios žarnos srityje, vidurių užkietėjimas, burnos sausmė, nemalonus pojūtis epigastriume, erozinis duodenitas, atsirūgimas, gastroezofaginio reflukso liga, dantenų uždegimas, liežuvio uždegimas, skausmingas rijimas, pankreatitas, pepsinė opa, kraujavimas iš tiesiosios žarnos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai         | nedažni | hepatitas, kepenų steatozė, alkoholinis hepatitas, kepenų veiklos nepakankamumas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai                 | dažni   | bėrimas, nuplikimas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                     | nedažni | aknė, akneiforminis dermatitas, sausa oda, eritemos veido išsekimas, per didelis prakaitavimas, lipoatrofija, įgyta lipodistrofija, lipohipertrofija, naktinis prakaitavimas, prurigo, niežulys, išplitęs niežulys, makulinis bėrimas, makulopapulinis bėrimas, niežtinis bėrimas, odos pažaida, dilgėlinė, kseroderma, <i>Stevens Johnson</i> sindromas, vaisto sukeltas išbėrimas kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. DRESS sindromas)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                     | reti    | angioneurozinė edema                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai   | dažni   | šonarių skausmas, raumenų sutrikimai                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                     | nedažni | šonarių uždegimas, nugaros skausmas, pilvo šono skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, raumenų skausmas, sprando skausmas, osteopenija, galūnių skausmas, tendinitas, rabdomiolizė                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai                   | nedažni | inkstų nepakankamumas, inkstų uždegimas, inkstų akmenų ligė, nikturija, inkstų cistos, inkstų veiklos sutrikimas, tubulointerstininis nefritas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai              | nedažni | erėkijos sutrikimas, ginekomastija, menopauzės simptomai                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | dažni   | astenija, nuovargis, negalavimas, karščiavimas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                     | nedažni | nemalonus pojūtis krūtinės srityje, šaltkrėtis, veido edema, riebalinio audinio padaugėjimas, dirglumo jautumas, darinys pažandėje, periferinė edema, skausmas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Tyrimai                                             | dažni   | atipiniai limfocitai, padidėjęs kepenų fermentų (AST, ALT) aktyvumas, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs lipazės aktyvumas, padidėjęs kasos amilazės aktyvumas kraujyje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                     | nedažni | sumažėjęs absoliutus neutrofilų skaičius, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, sumažėjęs albumino kiekis kraujyje, padidėjęs kraujo amilazės aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, padidėjęs šlapalo azoto kiekis kraujyje, padidėjęs kreatininfosfokinazės aktyvumas, padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje nevalgius, gliukozė šlapime, padidėjęs didelio tankio lipoproteinų kiekis, padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis, padidėjęs mažo tankio lipoproteinų kiekis, sumažėjęs trombocitų skaičius, teigiamas eritrocitų šlapime tyrimas, padidėjusi juosmens apimtis, padidėjęs kūno svoris, sumažėjęs leukocitų skaičius |

| Organų sistemų klasė                                                                                                    | Dažnis   | Lamivudinas ir (arba) raltegraviras (vartojant vieną arba kartu su kitu ARG)* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos                                                                  | nedažnas | atsitiktinis perdozavimas                                                     |
| * Nepageidaujamos reakcijos duomenys buvo renkami apie kiekvieną DUTREBIS sudėtyje esančią veikliąją medžiagą atskirai. |          |                                                                               |

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kiekviena iš toliau išvardytų klinikinių nepageidaujamų reakcijų į raltegravirą mažiausiai vieną kartą pasireiškė kaip sunki: lyties organų pūslelinė, anemija, imuniteto atsistatymo sindromas, depresija, psichikos sutrikimas, bandymas nusižudyti, gastritas, hepatitas, inkstų nepakankamumas, atsitiktinis perdozavimas.

Klinikinių tyrimų su raltegraviru gydytais pacientais metu išbėrimas, nepriklausomai nuo priežasties, buvo stebėtas dažniau pacientams, kuriems buvo taikomos gydymo raltegraviru su darunaviru schemos, lyginant su pacientais, gydytais raltegraviru be darunaviru ar darunaviru be raltegraviru. Išbėrimas, kuris, tyrėjo manymu, buvo susijęs su vaistiniu preparatu, pasireiškė panašiu dažniu. Pagal ekspoziciją pakoreguoti išbėrimo dažniai (visos priežastys) buvo, atitinkamai, 10,9, 4,2 ir 3,8 per 100 paciento metų (angl. *patient-years*, *PYR*), o nuo vaisto priklausomo išbėrimo dažniai buvo, atitinkamai, 2,4, 1,1 ir 2,3 per 100 *PYR*. Klinikinių tyrimų metu stebėtas išbėrimas buvo lengvas arba vidutinio sunkumo, dėl jo nutraukti gydymo nereikėjo (žr. 4.4 skyrių).

#### Pacientai, kartu užsikrėtę ir hepatito B ir (arba) hepatito C virusais

Į III fazės raltegraviru klinikinį tyrimą kartu sergančius lėtinį (bet ne ūminę) aktyvaus hepatito B ir (arba) hepatito C forma bei anksčiau gydytus pacientus ( $N = 114/699$ , arba 16 %; HBV = 6 %, HCV = 9 %, HBV+HCV = 1 %) ir gydymo negavusius pacientus ( $N = 34/563$ , arba 6 %; HBV = 4 %, HCV = 2 %, HBV+HCV = 0,2 %) buvo leista įtraukti, jeigu pradiniai kepenų funkcijos rodmenys viršutinės normos ribos neviršijo 5 kartus. Įprastai raltegraviru saugumo pobūdis pacientams, sirgusiems dar ir hepatitu B ir (arba) hepatitu C, buvo panašus į pacientų, neturėjusių hepatito B ir (arba) hepatito C viruso koinfekcijos, nors AST ir ALT sutrikimo dažnis buvo šiek tiek didesnis hepatito B ir (arba) hepatito C viruso koinfekcijos pogrupio abiejose tiriamosiose grupėse. 96-ąją savaitę anksčiau gydytiems pacientams 2-ojo ar didesnio laipsnio laboratorinių tyrimų nuokrypiai, atspindintys AST, ALT ar bendrojo bilirubino rodmenų pablogėjimo laipsnį, lyginant su pradiniais duomenimis, pasireiškė, atitinkamai, 29 %, 34 % ir 13 % raltegraviru gydytų koinfektuotų tiriamųjų, lyginant su 11 %, 10 % ir 9 % nuo visų kitų raltegraviru gydytų tiriamųjų. 240-ąją savaitę anksčiau negydytiems pacientams 2-ojo ar didesnio laipsnio laboratorinių tyrimų nuokrypiai, atspindintys AST, ALT ar bendrojo bilirubino rodmenų pablogėjimo laipsnį, lyginant su pradiniais duomenimis, pasireiškė, atitinkamai, 22 %, 44 % ir 17 % raltegraviru gydytų koinfektuotų tiriamųjų, lyginant su 13 %, 13 % ir 5 % nuo visų kitų raltegraviru gydytų tiriamųjų.

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos raltegravirui esant rinkoje: trombocitopenija, mintys apie savižudybę, savižudiškas elgesys (ypač pacientams, sirgusiems psichikos liga), kepenų nepakankamumas, *Stevens Johnson* sindromas, vaisto sukeltas išbėrimas kartu su eritemija ir sisteminiais simptomais (angl. *DRESS*), raudomiolizė.

#### Vaičių populiacija

Dėl kūno svoriu paremtų dozavimo reikalavimų šiai pacientų populiacijai, jaunesniems nei 6 metų vaikams arba mažiau kaip 30 kg sveriantiems pacientams DUTREBIS skirti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Raltegraviras, skiriant jį kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, yra ištirtas klinikinio tyrimo IMPAACT P1066 metu su 126 ŽIV-1 užsikrėtusiais vaikais ir paaugliais nuo 2 iki 18 metų amžiaus, kuriems jau buvo taikytas antiretrovirusinis gydymas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Iš šių 126 pacientų 96 vartojo rekomenduojamąją raltegraviru dozę.

Minėtiems 96 vaikams ir paaugliams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis, tipas ir sunkumas iki 48-osios savaitės buvo panašūs į stebėtuosius suaugusiems pacientams.

Vienam pacientui pasireiškė 3-iojo laipsnio klinikinė nepageidaujama reakcija į vaistą: psichomotorinis hiperaktyvumas, nenormalus elgesys ir nemiga; vienam pacientui pasireiškė 2-ojo laipsnio sunki nepageidaujama reakcija į vaistą: alerginis išbėrimas.

Vienam pacientui pasireiškė su vaistu susiję laboratorinių tyrimų nuokrypiai, kurie buvo vertinti kaip sunkūs: 4-ojo laipsnio AST ir 3-iojo laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Ūminio toksinio poveikio tyrimų su gyvūnais metu labai didelės lamivudino dozės gyvūnų organams nesukėlė jokio toksinio poveikio. Apie vaisto ūminio perdozavimo pasekmes žmogui nėra žinoma nedaug. Mirties atvejų nebuvo, visi pacientai pasveiko. Jokių specifinių perdozavimo požymių ar simptomų nėra nustatyta.

Perdozavimo atveju reikėtų taikyti įprastas palaikomąsias priemones, pvz., išplauti nerezorbuotą vaistą iš virškinimo trakto, taikyti klinikinę stebėseną (įskaitant elektrokardiogramos registravimą) ir, jei reikia, pradėti palaikomąjį gydymą.

Kadangi lamivudiną galima pašalinti dialize, perdozavus būtų galima daryti nepertraukiamą hemodializę, nors toks gydymas neištirtas.

Specifinės informacijos apie gydymą perdozavus raltegraviro nėra.

Reikia prisiminti, kad klinikiniam vartojimui raltegraviras yra tiekiamas kalio druskos pavidalu. Kiek raltegraviro galėtų būti pašalinama dializės būdu, nėra žinoma.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio priešvirusiniai vaistiniai preparatai, priešvirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijos gydymui, deriniai, ATC kodas – J05AR16.

#### Veikimo mechanizmas

Lamivudinas yra nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, veiklus prieš žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV) ir hepatito B virusą (HBV).

Raltegraviras yra integrazės gijos pernešimo inhibitorius, veiklus prieš žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV-1).

#### Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

*In vitro* tyrimų duomenys rodytų, kad tęsiant gydymą lamivudinu antiretrovirusiniu režimu, nepaisant M184V vystymosi, antiretrovirusinis poveikis galėtų iš dalies išlikti (matyt, dėl susilpninto viruso pajėgumo). Šių radinių klinikinė reikšmė nenustatyta.

Raltegraviras, kai jo koncentracija yra  $31 \pm 20$  nmol, 95 % slopino ( $IC_{95}$ ) ŽIV-1 replikaciją (susijusią su negydyta ir virusu infekuota kultūra) žmogaus T limfoidinių ląstelių kultūrose, infekuotose ląstelių linijai pritaikytu ŽIV-1 variantu H9IIIB. Be to, raltegraviras slopino virusų replikaciją mitogenu aktyvuotose žmogaus periferinio kraujo vienbranduolių ląstelių kultūrose, užkrėstose skirtingais, svarbiausiais klinikiniais ŽIV-1 izoliatais, tarp kurių buvo izoliatų iš 5 ne-B potipių ir atsparių

atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams ir proteazių inhibitoriams izoliatų. Vienkartinio ciklo infekcijos tyrime raltegraviras slopino 23 ŽIV izoliatų, atstovaujančių 5 ne-B potipius ir 5 cirkuliuojančias rekombinacines formas, infekciją, IC<sub>50</sub> dydžiui svyruojant nuo 5 iki 12 nmol.

#### Atsparumas

ŽIV-1 atsparumo lamivudinui atsiradimas yra susijęs su aminorūgšties M184V pokyčio atsiradimu arti viruso atvirkštinės transkriptazės (AT) aktyviojo centro. Tai įvyksta ir *in vitro*, ir ŽIV-1 užsikrėtusių pacientų, kuriems taikytas lamivudino turintis antiretrovirusinis gydymas, organizme. M184V mutantai yra žymiai mažiau jautrūs lamivudinui, o tokio viruso gebėjimas replikuotis *in vitro* yra sumažėjęs. *In vitro* tyrimai rodo, kad zidovudinui atsparaus viruso izoliatai gali vėl tapti jautrūs zidovudinui, kai jie kartu tampa atsparūs lamivudinui. Klinikinė šių duomenų reikšmė vis dėlto išlieka iki galo nesuprasta.

Kryžminis atsparumas, atsiradęs dėl AT M184V pokyčio, pasireiškia tik tarp nukleozidų inhibitorių klasės antiretrovirusinių vaistinių preparatų. Zidovudino ir stavudino antivirusinis poveikis prieš lamivudinui atsparų ŽIV-1 išlieka. Antiretrovirusinis abakaviro poveikis lamivudinui atspariam ŽIV-1 išlieka, jeigu yra įvykusi tik M184V mutacija. M184V mutanto jautrumas didanozinui yra mažesnis iki 4 kartų, šių radinių klinikinė reikšmė nežinoma. Jautrumo tyrimai *in vitro* nėra standartizuoti, todėl rezultatai gali skirtis dėl skirtingos metodikos.

*In vitro* nustatytas toksinis lamivudino poveikis periferinio kraujo limfocitams. Žinomoms limfocitų ir monocitų makrofagų linijoms bei įvairioms kaulų čiulpų pirmąpradėms ląstelėms yra mažas.

Dauguma virusų izoliatų, gautų iš pacientų, kurių gydymas raltegraviru buvo nesėkmingas dėl atsiradusių dviejų ar daugiau mutacijų, buvo labai atsparūs raltegravirui. Dauguma virusų turėjo žymines mutacijas 155-os aminorūgšties vietoje (N155 pakeista į H), 148-os aminorūgšties vietoje (Q148 pakeista į H, K ar R) arba 143-os aminorūgšties vietoje (Y143 pakeista į H, C ar R), kartu su viena ar keliomis papildomomis integrazės mutacijomis (p.v.z., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Žyminės mutacijos sumažina viruso jautrumą raltegravirui, o papildomų mutacijų atsiradimas lemia tolesnį jautrumo raltegravirui mažėjimą. Faktoriai, kurie sumažindavo atsparumo išsivystymo tikimybę, buvo mažesnis pradinis virusų kiekis ir kitų veikliųjų antiretrovirusinių vaistinių preparatų vartojimas. Atsparumą raltegravirui lemiančios mutacijos įprastai lemia atsparumą dar ir integrazės gijos penkisimo inhibitoriui elvitegravirui. Mutacijos 143-os aminorūgšties vietoje lemia didesnį atsparumą raltegravirui nei elvitegravirui, o mutacija E92Q lemia didesnį atsparumą elvitegravirui nei raltegravirui. 148-os aminorūgšties vietoje esanti mutacija kartu su viena ar daugiau kitų atsparumo raltegravirui mutacijų gali taip pat lemti kliniškai reikšmingą viruso atsparumą dolutegravirui.

#### Lamivudino klininis veiksmingumas

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad kartu su zidovudinu vartojamas lamivudinas sumažina ŽIV-1 kiekį ir padidina CD4<sup>+</sup> ląstelių skaičių. Galutinėsi klinikinių tyrimų vertinamosios baigtys rodo, kad lamivudinas, vartojamas kartu su zidovudinu, reikšmingai sumažina ligos progresavimo ir mirštamumo pavojų.

Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad anksčiau antiretrovirusiniais vaistais negydytiems pacientams lamivudino ir zidovudino derinys atitolina zidovudinui atsparių virusų izoliatų atsiradimą.

Lamivudinas dažnai yra skiriamas kaip sudėtinio antiretrovirusinio gydymo dalis kartu su kitais antiretrovirusiniais tos pačios grupės (NATI) ar kitų grupių (PI, nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių, integrazės inhibitorių) vaistiniais preparatais.

Įrodyta, kad gydymas antiretrovirusinių vaistinių preparatų deriniu, kuriame yra lamivudino, yra veiksmingas ir pacientams, kuriems antiretrovirusinis gydymas dar nebuvo taikytas, ir pacientams, kurių organizme yra rastas virusas su M184V mutacija.

Ryšys tarp ŽIV jautrumo lamivudinui *in vitro* ir klinikinio atsako į gydymą vaistinių preparatų deriniu, kuriame yra lamivudino, vis dar tiriamas.

Lamivudino poveikis pacientams, užsikrėtusiems ir ŽIV, ir hepatito B virusu, specialiai netirtas.

#### Raltegraviro kliniškinis veiksmingumas

Raltegraviro veiksmingumo įrodymai paremti dviejų atsitiktinių imčių, abipusiai koduotų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų (BENCHMRK 1 ir BENCHMRK 2, protokolai 018 ir 019), kuriuose dalyvavo jau gavę antiretrovirusinį gydymą ŽIV-1 užsikrėtę suaugę pacientai, 96 savaičių duomenų analize bei atsitiktinių imčių, abipusiai koduotų, veikliuoju preparatu kontroliuojamo klinikinio tyrimo (STARTMRK, protokolas 021), kuriame dalyvavo antiretrovirusinio gydymo dar negavę ŽIV-1 užsikrėtę suaugę pacientai, 240 savaičių duomenų analize.

#### *Anksčiau gydyti suaugę pacientai*

BENCHMRK 1 ir BENCHMRK 2 (daugiacentriai, atsitiktinių imčių, abipusiai koduoti, placebo kontroliuojami kliniškiniai tyrimai) vertino raltegraviro po 400 mg du kartus per parą dozės derinį su optimizuota bazine terapija (OBT), lyginant su placebo su optimizuota bazine terapija, saugumą ir antiretrovirusinį aktyvumą ŽIV infekuotiems 16 metų ar vyresniems pacientams, kuriems dokumentais patvirtintas rezistentiškumas mažiausiai 1 vaistiniam preparatui iš kiekvienos iš 3 antiretrovirusinių vaistinių preparatų klasių (NATI, NNATI, PI). Prieš randomizaciją tyrėjas parinko OBT remdamasis paciento ankstesnio gydymo istorija bei pradinio genotipiniu ir fenotipiniu viruso rezistentiškumo tyrimais.

Pacientų demografiniai (lytis, amžius ir rasė) ir pradiniai požymiai buvo panašūs tarp grupių, gaunančių raltegraviro po 400 mg du kartus per parą ir placebo. Pacientų ankstesnio gydymo medianos buvo 12 antiretrovirusinių vaistinių preparatų ir 10 metų. OBT metu skirtų ART mediana buvo 4.

#### *48 ir 96 savaičių rezultatų analizė*

Ilgalaikės baigtys (48-ąją ir 96-ąją savaitę) pacientams, varojusiems rekomenduojamą raltegraviro po 400 mg du kartus per parą dozę, apibendrinus BENCHMRK 1 ir BENCHMRK 2 klinikinių tyrimų duomenis, yra pateiktos 2 lentelėje.

**2 lentelė**  
**Veiksmingumo 48-ąją ir 96-ąją savaitę rezultatai**

| Apibendrinti BENCHMRK 1 ir 2 tyrimų duomenys                 | 48 savaitės                                               |                          | 96 savaitės                                               |                          |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                              | Raltegraviro po 400 mg du kartus per parą + OBT (N = 462) | Placebas + OBT (N = 237) | Raltegraviro po 400 mg du kartus per parą + OBT (N = 462) | Placebas + OBT (N = 237) |
| <b>ŽIV RNR &lt; 400 kopijų/ml (95 % PI) procentinė dalis</b> |                                                           |                          |                                                           |                          |
| Visi pacientai                                               | 72 (68, 76)                                               | 37 (31, 44)              | 62 (57, 66)                                               | 28 (23, 34)              |
| Charakteristikos prieš pradedant tyrimą <sup>†</sup>         |                                                           |                          |                                                           |                          |
| ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml                                  | 62 (53, 69)                                               | 17 (9, 27)               | 53 (45, 61)                                               | 15 (8, 25)               |
| ≤ 100 000 kopijų/ml                                          | 82 (77, 86)                                               | 49 (41, 58)              | 74 (69, 79)                                               | 39 (31, 47)              |
| CD4 ląstelių skaičius ≤ 50 ląstelių/mm <sup>3</sup>          | 61 (53, 69)                                               | 21 (13, 32)              | 51 (42, 60)                                               | 14 (7, 24)               |
| > 50, bet ≤ 200 ląstelių/mm <sup>3</sup>                     | 80 (73, 85)                                               | 44 (33, 55)              | 70 (62, 77)                                               | 36 (25, 48)              |
| > 200 ląstelių/mm <sup>3</sup>                               | 83 (76, 89)                                               | 51 (39, 63)              | 78 (70, 85)                                               | 42 (30, 55)              |
| Jautrumo balas (GSS) <sup>§</sup>                            |                                                           |                          |                                                           |                          |
| 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 ir daugiau                                                 | 84 (77, 89)                                               | 65 (52, 76)              | 71 (63, 78)                                               | 56 (43, 69)              |
| <b>ŽIV RNR &lt; 50 kopijų/ml (95 % PI) procentinė dalis</b>  |                                                           |                          |                                                           |                          |

| Apibendrinti BENCHMARK 1 ir 2 tyrimų duomenys                 | 48 savaitės                                               |                          | 96 savaitės                                               |                          |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                               | Raltegraviro po 400 mg du kartus per parą + OBT (N = 462) | Placebas + OBT (N = 237) | Raltegraviro po 400 mg du kartus per parą + OBT (N = 462) | Placebas + OBT (N = 237) |
| Rodiklis                                                      |                                                           |                          |                                                           |                          |
| Visi pacientai†                                               | 62 (57, 67)                                               | 33 (27, 39)              | 57 (52, 62)                                               | 26 (21, 32)              |
| Charakteristikos prieš pradedant tyrimą‡                      |                                                           |                          |                                                           |                          |
| ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml                                   | 48 (40, 56)                                               | 16 (8, 26)               | 47 (39, 55)                                               | 13 (7, 23)               |
| ≤ 100 000 kopijų/ml                                           | 73 (68, 78)                                               | 43 (35, 52)              | 70 (64, 75)                                               | 36 (28, 45)              |
| CD4 ląstelių skaičius ≤ 50 ląstelių/mm³                       | 50 (41, 58)                                               | 20 (12, 31)              | 50 (41, 58)                                               | 13 (6, 22)               |
| > 50, bet ≤ 200 ląstelių/mm³                                  | 67 (59, 74)                                               | 39 (28, 50)              | 65 (57, 72)                                               | 32 (22, 44)              |
| > 200 ląstelių/mm³                                            | 76 (68, 83)                                               | 44 (32, 56)              | 71 (62, 78)                                               | 41 (29, 53)              |
| Jautrumo balas (GSS) §                                        |                                                           |                          |                                                           |                          |
| 0                                                             | 45 (35, 54)                                               | 3 (0, 11)                | 41 (31, 51)                                               | 5 (1, 13)                |
| 1                                                             | 67 (59, 74)                                               | 37 (27, 48)              | 72 (64, 79)                                               | 28 (19, 39)              |
| 2 ir daugiau                                                  | 75 (68, 82)                                               | 59 (46, 71)              | 65 (56, 72)                                               | 53 (40, 66)              |
| <b>Vidutinis CD4 ląstelių pokytis (95 % PI), ląstelių/mm³</b> |                                                           |                          |                                                           |                          |
| Visi pacientai†                                               | 109 (98, 121)                                             | 45 (32, 57)              | 123 (110, 137)                                            | 49 (35, 63)              |
| Charakteristikos prieš pradedant tyrimą‡                      |                                                           |                          |                                                           |                          |
| ŽIV RNR > 100 000 kopijų/ml                                   | 126 (107, 144)                                            | 35 (17, 55)              | 140 (115, 165)                                            | 40 (16, 65)              |
| ≤ 100 000 kopijų/ml                                           | 100 (86, 115)                                             | 49 (33, 65)              | 114 (98, 131)                                             | 53 (36, 70)              |
| CD4 ląstelių skaičius ≤ 50 ląstelių/mm³                       | 121 (100, 142)                                            | 33 (18, 48)              | 130 (104, 156)                                            | 42 (17, 67)              |
| > 50, bet ≤ 200 ląstelių/mm³                                  | 104 (88, 119)                                             | 47 (28, 66)              | 123 (103, 144)                                            | 56 (34, 79)              |
| > 200 ląstelių/mm³                                            | 104 (80, 129)                                             | 54 (24, 84)              | 117 (90, 143)                                             | 48 (23, 73)              |
| Jautrumo balas (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 ir daugiau                                                  | 125 (105, 144)                                            | 76 (48, 103)             | 134 (108, 159)                                            | 90 (57, 123)             |

† Nėbaigusieji tyrimo yra patenka į nepakankamo gydymo veiksmingumo grupę: pacientai, kurie gydymą nutraukė per anksti, po to prilyginti nepakankamo atsako pacientams. Pateikta reagavusių į gydymą pacientų procentinė dalis ir susijęs 95 % pasikliautinis intervalas (PI).

‡ Analizei pagal procentinius veiksmus atlikti virusologinis nepakankamumas buvo perkeltas procentinei daliai < 400 ar 50 kopijų/ml. Skaičiuojant vidutinį CD4 pokytį, virusologiniams nepakankamumams buvo perkelti pradiniai duomenys.

§ Genotipinio jautrumo balas (angl. *The Genotypic Sensitivity Score, GSS*) apibrėžiamas kaip bendrasis optimizuotos bazinės terapijos (OBT) metu skirtų geriamųjų antiretrovirusinių vaistinių preparatų skaičius, kuriam iš paciento gauti viruso izolatai buvo genotipiškai jautrūs, remiantis genotipinio atsparumo tyrimu. Enfuvirtidu dar negydytų pacientų gydymas OBT, kurios sudėtyje buvo enfuvirtidas, buvo skaičiuotas kaip vienas aktyvus OBT vaistinis preparatas. Panašiai ir raltegraviro skyrimas OBT metu darunaviru dar negydytiems pacientams buvo skaičiuotas kaip vienas aktyvus OBT vaistinis preparatas.

ŽIV RNR < 50 kopijų/ml virusologinis atsakas į raltegravirą (taikant požiūrį, kad nėbaigusieji tyrimo = gydymas nėsėkmingas) 16-ąją savaitę buvo gautas 61,7 % pacientų, 48-ąją savaitę - 62,1 % pacientų, o 96-ąją savaitę - 57,0 % pacientų. Kai kuriems pacientams virusinis atkrytis pasireiškė tarp 16-osios ir 96-osios savaitų. Su nepakankamu atsaku susiję veiksniai yra didelis pradinis virusų kiekis ir OBT, kurios sudėtyje nebuvo nors vieno labai veiksmingo preparato.

### Perėjimas prie raltegraviro

Klinikinių tyrimų SWITCHMRK 1 ir 2 (protokolai 032 ir 033) metu buvo vertinti slopinantį gydymą (atrąkos metu ŽIV RNR < 50 kopijų/ml; stabili schema taikoma ilgiau nei 3 mėnesius) lopinaviru 200 mg (+) ritonaviru po 2 tabletes po 50 mg du kartus per parą bei dar mažesniai 2 nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius gaunantys ŽIV užsikrėtę pacientai, kai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 jiems buvo paskirta arba tęsti gydymą lopinaviru (+) ritonaviru po 2 tabletes du kartus per parą (atitinkamai, n = 174 ir n = 178), arba lopinaviras (+) ritonaviras buvo pakeisti raltegraviru po 400 mg du kartus per parą (atitinkamai, n = 174 ir n = 176). Pacientai, kuriems yra buvusi virusologinė nesėkmė, nebuvo atmesti, o anksčiau taikyto antiretrovirusinio gydymo skaičius nebuvo ribojamas.

Po pirminės veiksmingumo analizės 24-ąją savaitę minėti tyrimai buvo nutraukti, kadangi jie neįrodė ne mažesnio raltegraviro veiksmingumo, lyginant su lopinaviru (+) ritonaviru. Abiejų klinikinių tyrimų metu 24-ąją savaitę ŽIV RNR slopinimas iki mažiau negu 50 kopijų/ml raltegraviro grupėje išliko 84,4 %, lyginant su 90,6 % lopinaviro ir ritonaviro grupėje (nebaigusieji tyrimo = nesėkmė). Dėl poreikio skirti raltegravirą su kitais veikliais preparatais žiūrėkite 4.4 skyrių.

### Anksčiau negydyti suaugę pacientai

Klinikinio tyrimo STARTMRK (daugiacentris, atsitiktinių imčių, abipusiai koduotas, kontroliuojamas veikliu preparatu) metu vertintas raltegraviro po 400 mg du kartus per parą dozės saugumas ir antiretrovirusinis aktyvumas, lyginant su 600 mg efavirenzo prieš miegą kartu su emtricitabinu (+) tenofoviru, gydant anksčiau negydytus ŽIV užsikrėtusius pacientus, kuriems ŽIV RNR yra daugiau kaip 5 000 kopijų/ml. Atsitiktinės imtys buvo sudarytos atrenkant pagal ŽIV RNR kiekį (≤ 50 000 kopijų/ml ir > 50 000 kopijų/ml) ir pagal hepatito B ar C būvimą (teigiamas ar neigiamas).

Pacientų demografiniai (lytis, amžius ir rasė) ir pradiniai požymiai tarp grupių, gaunančių raltegraviro po 400 mg du kartus per parą ir 600 mg efavirenzo prieš miegą, buvo panašūs.

### 48-osios ir 240-osios savaičių rezultatų analizė

Atsižvelgiant į pagrindinę veiksmingumo vertinamąją brigtį, pacientų, 48-ąją savaitę pasiekusių ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, proporcija (%) raltegraviro grupėje buvo 241 iš 280 (86,1 %) ir 230 iš 281 (81,9 %) efavirenzo grupėje. Gydymo skirtumas (raltegraviras – efavirencas) buvo 4,2 %, su juo susijęs 95 % PI (-1,9; 10,3), įrodantis, kad raltegraviras yra ne mažiau veiksmingas nei efavirencas (ne mažesnio veiksmingumo p < 0,001). 240-ąją savaitę gydymo skirtumas (raltegraviras – efavirencas) buvo 9,5 %, su juo susijęs 95 % PI (1,7; 17,3). STARTMRK tyrimo 48-osios ir 240-osios savaitės baigtys pacientams, vartojusiems rekomenduojamą po 400 mg du kartus per parą raltegraviro dozę, yra išdėstytos 3-ioje lentelėje.

3 lentelė  
veiksmingumo 48-ąją ir 240-ąją savaitę rezultatai

| STARTMRK tyrimas                                     | 48-oji savaitė                                       |                                         | 240-oji savaitė                                      |                                         |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                      | Raltegraviras po 400 mg du kartus per parą (N = 281) | 600 mg efavirenzo prieš miegą (N = 282) | Raltegraviras po 400 mg du kartus per parą (N = 281) | 600 mg efavirenzo prieš miegą (N = 282) |
| ŽIV RNR < 50 kopijų/ml (95 % PI) procentinė dalis    |                                                      |                                         |                                                      |                                         |
| Visi pacientai <sup>†</sup>                          | 86 (81, 90)                                          | 82 (77, 86)                             | 71 (65, 76)                                          | 61 (55, 67)                             |
| Charakteristikos prieš pradedant tyrimą <sup>‡</sup> |                                                      |                                         |                                                      |                                         |
| ŽIV RNR                                              | 91 (85, 95)                                          | 89 (83, 94)                             | 70 (62, 77)                                          | 65 (56, 72)                             |
| > 100 000 kopijų/ml                                  | 93 (86, 97)                                          | 89 (82, 94)                             | 72 (64, 80)                                          | 58 (49, 66)                             |
| ≤ 100 000 kopijų/ml                                  |                                                      |                                         |                                                      |                                         |
| CD4 ląstelių skaičius                                | 84 (64, 95)                                          | 86 (67, 96)                             | 58 (37, 77)                                          | 77 (58, 90)                             |
| ≤ 50 ląstelių/mm <sup>3</sup>                        |                                                      |                                         |                                                      |                                         |

| STARTMRK tyrimas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                               | 48-oji savaitė                                       |                                         | 240-oji savaitė                                      |                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Rodikliai                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                               | Raltegraviras po 400 mg du kartus per parą (N = 281) | 600 mg efavirenzo prieš miegą (N = 282) | Raltegraviras po 400 mg du kartus per parą (N = 281) | 600 mg efavirenzo prieš miegą (N = 282) |
| ≤ 200 ląstelių/mm <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | > 50 ir                       | 89 (81, 95)                                          | 86 (77, 92)                             | 67 (57, 76)                                          | 60 (50, 69)                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                               | 94 (89, 98)                                          | 92 (87, 96)                             | 76 (68, 82)                                          | 60 (51, 68)                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Viruso potipis <i>Clade B</i> | 90 (85, 94)                                          | 89 (83, 93)                             | 71 (65, 77)                                          | 59 (52, 65)                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ne <i>Clade B</i>             | 96 (87, 100)                                         | 91 (78, 97)                             | 68 (54, 79)                                          | 70 (54, 82)                             |
| <b>Vidutinis CD4 ląstelių pokytis (95 % PI), ląstelių/mm<sup>3</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                               |                                                      |                                         |                                                      |                                         |
| Visi pacientai <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                               | 189 (174, 204)                                       | 163 (148, 178)                          | 374 (345, 403)                                       | 312 (284, 339)                          |
| Charakteristikos prieš pradedant tyrimą <sup>‡</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                               |                                                      |                                         |                                                      |                                         |
| ŽIV RNR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                               |                                                      |                                         |                                                      |                                         |
| > 100 000 kopijų/ml                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                               | 196 (174, 219)                                       | 192 (169, 214)                          | 392 (350, 435)                                       | 329 (293, 364)                          |
| ≤ 100 000 kopijų/ml                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                               | 180 (160, 200)                                       | 134 (115, 153)                          | 350 (312, 388)                                       | 294 (251, 337)                          |
| CD4 ląstelių skaičius                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                               |                                                      |                                         |                                                      |                                         |
| ≤ 50 ląstelių/mm <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                               | 170 (122, 218)                                       | 152 (123, 180)                          | 304 (209, 399)                                       | 314 (242, 386)                          |
| > 50 ir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                               | 193 (169, 217)                                       | 175 (151, 198)                          | 413 (360, 465)                                       | 306 (264, 348)                          |
| ≤ 200 ląstelių/mm <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                               | 190 (168, 212)                                       | 157 (134, 181)                          | 358 (321, 395)                                       | 316 (272, 359)                          |
| > 200 ląstelių/mm <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                               |                                                      |                                         |                                                      |                                         |
| Viruso potipis <i>Clade B</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                               | 187 (170, 204)                                       | 164 (147, 181)                          | 380 (346, 414)                                       | 303 (272, 333)                          |
| Ne <i>Clade B</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                               | 189 (153, 225)                                       | 156 (121, 190)                          | 332 (275, 388)                                       | 329 (260, 398)                          |
| <sup>†</sup> Nebaigusieji tyrimo yra priskirti nepakankamo gydymo veiksmingumo grupei: pacientai, kurie gydymą nutraukė per anksti, po to prilyginti nepakankamo atsako pacientams. Pateikta reaktyviųjų gydymą pacientų procentinė dalis ir susijęs 95 % pasikliautinis intervalas (PI).<br><sup>‡</sup> Analizei pagal prognostinius veiksnius atlikti virusologinis nepakankamumas buvo perkeltas procentinei daliai < 50 ar 400 kopijų/ml. Skaičiuojant vidutinį CD4 pokytį, virusologinėms nesėkmėms buvo perkelti pradiniai duomenys.<br>Pastabos: Analizė paremta visais turimais duomenimis.<br>Raltegraviras ir efavirenzas buvo skiriamas su etravicitabinu (+) tenofoviru. |                               |                                                      |                                         |                                                      |                                         |

### Vaikų populiacija

Kadangi šioje pacientų populiacijoje dozuoti reikia pagal kūno svorį, jaunesniems nei 6 metų arba sveriantiems mažiau nei 30 kg pacientams DUTREBIS skirti negalima (žr. 5.2 skyrių).

IMPAACT P-006 yra I/II fazės atviras, daugiacentris klinikinis tyrimas, skirtas vertinti raltegraviro farmakokinetikos pobūdį, saugumą, toleravimą ir veiksmingumą ŽIV infekuotiems vaikams. Į šį tyrimą buvo įtraukti 126 jau gydyti vaikai ir paaugliai nuo 2 iki 18 metų amžiaus. Pacientai buvo stratifikuoti pagal amžių, pirmiau įtraukiant paauglius, o tada iš eilės vis jaunesnius vaikus. Pacientai vartojo arba 400 mg tabletes (nuo 6 iki 18 metų amžiaus), arba kramtomąsias tabletes (nuo 2 iki mažiau kaip 12 metų amžiaus). Raltegraviras buvo skiriamas kartu su optimizuota bazine terapija.

Pradinis dozės nustatymo etapas apėmė intensyvią farmakokinetikos vertinimą. Dozės parinkimas buvo paremtas tuo, kad raltegraviro ekspozicija plazmoje ir mažiausia jo koncentracija prieš skiriant kitą dozę būtų panašios į stebėtas suaugusiųjų organizme, bei priimtiniu trumpalaikiu saugumu. Parinkus dozę papildomi pacientai į tyrimą buvo įtraukti ilgalaikio saugumo, toleravimo ir veiksmingumo vertinimui. Iš šių 126 pacientų 96 vartojo rekomenduojamą raltegraviro dozę (žr. 4.2 skyrių).

**4 lentelė**  
**Prieš pradėdant tyrimą buvusios charakteristikos ir veiksmingumo baigtys 24-ąją ir 48-ąją**  
**tyrimo IMPAACT P1066 savaitėmis (nuo 2 iki 18 metų amžiaus pacientams)**

| Rodikliai                                                                                                 | Galutinės dozės populiacija          |                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                                                                           | N = 96                               |                                      |
| Demografiniai                                                                                             |                                      |                                      |
| Amžiaus (metais) mediana [ribos]                                                                          | 13 [2 - 18]                          |                                      |
| Vyrai                                                                                                     | 49 %                                 |                                      |
| Rasė                                                                                                      |                                      |                                      |
| Europidai                                                                                                 | 34 %                                 |                                      |
| Juodaodžiai                                                                                               | 59 %                                 |                                      |
| Prieš pradėdant tyrimą buvusios charakteristikos                                                          |                                      |                                      |
| ŽIV-1 RNR kiekio plazmoje (log <sub>10</sub> kopijų/ml) vidurkis [ribos]                                  | 4,3 [2,7 - 6]                        |                                      |
| CD4 ląstelių skaičiaus (ląstelių/mm <sup>3</sup> ) mediana [ribos]                                        | 481 [0 - 2 361]                      |                                      |
| CD4 procentinės dalies mediana [ribos]                                                                    | 23,3 % [0 - 44]                      |                                      |
| ŽIV-1 RNR > 100 000 kopijų/ml                                                                             | 8 %                                  |                                      |
| CDC ŽIV kategorija B ar C                                                                                 | 59 %                                 |                                      |
| Prieš tyrimą taikytas ARG pagal klases                                                                    |                                      |                                      |
| Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)                                             | 78 %                                 |                                      |
| Proteazių inhibitoriai (PI)                                                                               | 63 %                                 |                                      |
|                                                                                                           | 24-oji savaitė                       | 48-oji savaitė                       |
| Atsakas                                                                                                   |                                      |                                      |
| Pasiektas ≥ 1 log <sub>10</sub> ŽIV RNR sumažėjimas nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą ar < 400 kopijų/ml | 72 %                                 | 79 %                                 |
| Pasiektas ŽIV RNR kiekis < 50 kopijų/ml                                                                   | 54 %                                 | 57 %                                 |
| Vidutinis CD4 ląstelių skaičiaus padidėjimas (%) nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą                       | 119 ląstelių/mm <sup>3</sup> (3,8 %) | 156 ląstelės/mm <sup>3</sup> (4,6 %) |

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

DUTREBIS (150 mg lamivudino / 300 mg raltegraviro) fiksuotų dozių derinio tabletės palyginamasis biologinis prieinamumas buvo įvertintas 108 sveikų žmonių organizme palyginus ją su atskirų komponentų vartojimu vienu metu (150 mg lamivudino ir 400 mg raltegraviro). Lamivudinas, esantis fiksuotų dozių sudėtinėje tabletėje, buvo biologiškai ekvivalentiškas lamivudino monoterapijai (vien tik jį sudėtyje turinčiam vaistiniui preparatui). Raltegraviras, esantis fiksuotų dozių derinio tabletėje, C12 atžvilgiu nebuvo biologiškai ekvivalentiškas, tačiau, remiantis farmakokinetikos ir farmakodinamikos modelinimu, kliniškai reikšmingi raltegraviro ekspozicijos skirtumai tarp fiksuotų dozių derinio tabletės ir raltegraviro monoterapijos nėra tikėtini.

### Absorbcija

Išgėrus DUTREBIS, raltegraviro absorbcijos  $T_{max}$  yra maždaug 1 valanda po dozės, išgertos nevalgius. Tai vyksta šiek tiek greičiau nei išgėrus raltegraviro poloksamero farmacinės formos, kurios  $T_{max}$  yra maždaug 3 valandos. DUTREBIS sudedamosios dalies raltegraviro biologinis prieinamumas nevalgius yra maždaug 60 %, kuris yra didesnis už raltegraviro biologinį prieinamumą vartojant raltegraviro poloksamero farmacinę formą ir lemia raltegraviro dozių skirtumą. Absorbuotų lamivudino ir raltegraviro pasiskirstymas, metabolizmas ir ekskrecija yra panašūs į atskirai vartojamų sudedamųjų medžiagų, kaip aprašyta atitinkamose pastraipuose toliau.

Lamivudinas yra gerai absorbuojamas iš virškinimo trakto, geriamojo lamivudino biologinis prieinamumas suaugusiojo organizme yra nuo 80 iki 85 %. Išgėrus vaisto, vidutinis laikotarpis ( $t_{max}$ ), kol vaisto koncentracija serume tampa didžiausia ( $C_{max}$ ), yra maždaug 1 valanda. Remiantis tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, vartojant terapinę dozę po 150 mg du kartus per parą, vidutinė (CV) pusiausvyrinė lamivudino  $C_{max}$  plazmoje yra 1,2  $\mu\text{g/ml}$  (24 %), o  $C_{min}$  - 0,09  $\mu\text{g/ml}$  (27 %). Vidutinis (CV) AUC, vartojant kas 12 valandų, yra 4,7  $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$  (18 %). Vartojant 300 mg terapinę dozę vieną

kartą per parą, nusistovėjus pusiausvyrai vidutinės (CV)  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  ir  $AUC_{24\text{ val.}}$  yra, atitinkamai, 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) ir 8,9 µg×h/ml (21 %).

Zidovudino vartojimas kartu su lamivudinu zidovudino ekspoziciją padidina 13 %, o maksimalią koncentraciją plazmoje – 28 %. Tai nelaikoma reikšminga paciento saugai, todėl dozės keisti nereikia.

Įrodyta, kad sveikiems savanoriams išgėrus vienkartinės raltegraviro dozės nevalgius, raltegraviro  $AUC$  ir  $C_{max}$  dozės ribose nuo 100 mg iki 1 600 mg didėja proporcingai dozei. Raltegraviro  $C_{12\text{ val}}$  dozės ribose nuo 100 mg iki 800 mg didėja proporcingai dozei, o dozės ribose nuo 100 mg iki 1 600 mg didėja šiek tiek lėčiau, negu didėtų proporcingai dozei. Dozės proporcingumas pacientų organizme netirtas.

Raltegravirą dozuojant du kartus per parą, farmakokinetinė pusiausvyra pasiekama greitai, maždaug per pirmąsias 2 paras. Sprendžiant pagal  $AUC$  ir  $C_{max}$ , raltegraviras beveik nesikaupia, o  $C_{12\text{ val}}$  įrodo, kad šiek tiek kaupiasi.

Apibendrinant, buvo stebėtas didelis raltegraviro farmakokinetikos kintamumas. BENCHMRK 1 ir 2 tyrimų metu stebėtos  $C_{12\text{ val}}$  kintamumo tarp tiriamųjų variacijos koeficientas (VK) buvo 212 %, o vieno tiriamojo VK buvo 122 %. BENCHMRK tyrime nustatyto kintamumo priežastimis gali būti vartojimo kartu su maistu ir kartu kitais vaistiniais preparatais skirtumai. Apibendrinant, DUTREBIS klinikinės farmakologijos tyrimų rezultatai įrodo panašias ekspozicijas preparatu, lyginant su atskirų komponentų lamivudino ir raltegraviro ekspozicijomis, įskaitant panašaus pobūdžio raltegraviro  $C_{12\text{ val}}$  ir  $C_{max}$  kintamumą. Kiekvieno atskiro komponento (lamivudino ir raltegraviro) farmakokinetinės savybės, skyrimas ypatingose populiacijose bei vaistų tarpusavio sąveikos yra taikytinos ir DUTREBIS.

Labai riebaus maisto poveikis yra įvertintas atviru, vienkartinės dozės, atsitiktinių imčių, dviejų laikotarpių, kryžminiu tyrimu, kurio metu DUTREBIS buvo skirtas 20 sveikų tiriamųjų vyrų ir moterų. DUTREBIS vartojimą po valgio lyginant su vartojimu nevalgius, stebėtos  $AUC$  reikšmės buvo panašios, o  $C_{max}$  - šiek tiek mažesnės (23 % raltegraviro ir 21 % lamivudino). Be to, buvo stebėtos didesnės  $C_{12\text{ val}}$  (20 % raltegraviro ir 33 % lamivudino). Šie pokyčiai nelaikomi kliniškai reikšmingais, todėl DUTREBIS gali būti vartojamas kartu su maistu arba be jo.

#### Pasiskirstymas

Suleisto į veną lamivudino vidutinis pasiskirstymo tūris yra 1,3 l/kg, vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra nuo 5 iki 7 valandų. Vidutinis sisteminis lamivudino klirensas yra maždaug 0,32 l/val/kg. Jo didžiąją dalį (daugiau kaip 70 %), sudaro inkstų klirensas, vykstantis per organinių katijonų pernašos sistemą.

Terapinių dozių intervalu lamivudino farmakokinetika yra tiesinė, nedaug jo jungiasi su pagrindiniais plazmos baltymais arba albuminiais (*in vitro* tyrimų metu < 16 – 36 % jungėsi su serumo albuminu).

Nedaug duomenų rodo, kad lamivudinas prasiskverbia į centrinę nervų sistemą ir patenka į smegenų skystį. Išgėrus lamivudino, koncentracijų smegenų skystyje ir plazmoje santykis po 2 – 4 valandų yra maždaug 0,12. Kiek jo iš tikrųjų prasiskverbia ir koks to prasiskverbimo ryšys su gydomuoju poveikiu, nežinoma.

Maždaug 83 % raltegraviro susijungia su žmogaus plazmos baltymais, kai jo koncentracija yra nuo 2 iki 10 mikromolių.

Raltegraviras lengvai prasiskverbia per žiurkių placentą, bet į smegenis pastebimas kiekis nepatenka.

Dviejų klinikinių tyrimų su ŽIV-1 infekuotais pacientais, vartojusiais po 400 mg raltegraviro du kartus per parą, metu raltegraviras būdavo lengvai aptinkamas smegenų skystyje. Pirmojo tyrimo (n = 18) metu koncentracijos smegenų skystyje mediana buvo 5,8 % (svyravo nuo 1 iki 53,5 %) atitinkamos koncentracijos plazmoje. Antrojo tyrimo (n = 16) metu koncentracijos smegenų skystyje mediana buvo 3 % (svyravo nuo 1 iki 61 %) atitinkamos koncentracijos plazmoje. Šios medianų proporcijos yra maždaug nuo 3 iki 6 kartų mažesnės už laisvojo raltegraviro frakciją plazmoje.

### Biotransformacija ir šalinimas

Aktyviosios lamivudino formos – viduląstelinio lamivudino trifosfato – galutinės pusinės eliminacijos iš ląstelių periodas yra ilgesnis (16 – 19 val.) negu eliminacijos iš plazmos (5 – 7 val.).

Lamivudinas daugiausia šalinamas per inkstus nepakitęs. Metabolinės sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tikimybė yra nedidelė, nes kepenyse jo metabolizuojama nedaug (5 – 10 %) ir jo nedaug jungiasi su plazmos baltymais.

Klinikiniai tyrimai su pacientais, kurių inkstų veikla yra sutrikusi, rodo, kad lamivudino eliminacija silpnėja sutrikus inkstų funkcijai. Pacientams, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 50 ml/min., DUTREBIS skirti negalima (žr. 4.2 skyrių).

Sąveika su kotrimoksazolo sudedamąja dalimi trimetoprimu lemia 40 % didesnę lamivudino ekspoziciją, vartojant jį gydymosiomis dozėmis. Tai nereikalauja keisti dozių, nebent pacientui dar yra sutrikusi inkstų veikla (žr. 4.5 ir 4.2 skyrius). Kotrimoksazolo skyrimą kartu su lamivudinu pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, reikia atidžiai įvertinti.

Raltegraviro tariamasis galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 9 valandos, o daugumą AUC rodiklio sudarančios alfa fazės pusinis laikas trumpesnis (maždaug viena valanda). Išgėrus radioaktyviai žymėto raltegraviro dozę, maždaug 51 % dozės pašalinamas su išmatomis, o 32 % – su šlapimu. Išmatose randamas tik raltegraviras, kurio didžioji dalis tikriausiai susidaro hidrolizuojantis raltegraviro gliukuronidams, kurie sekretuojami į tulžį, kaip nustatyta klinikiniuose tyrimuose. Šlapime aptikti du komponentai, būtent raltegraviras ir raltegraviro gliukuronidas. Jie sudaro atitinkamai maždaug 9 % ir 23 % dozių. Daugiausia cirkuliuoja raltegraviras. Jis sudarė apie 70 % bendrojo radioaktyvumo. Likęs radioaktyvumas plazmoje buvo priskaičiuotas raltegraviro gliukuronidui. Tyrimai, naudojant izoformai selektyvius cheminius inhibitorius ir cDNAR ekspresuojančias UDP-gliukuronoziltransferazes (UGT), parodė, kad UGT1A1 yra pagrindinis fermentas, atsakingas už raltegraviro gliukuronidacijos darymą. Tokiu būdu šie duomenys rodo, kad pagrindinis raltegraviro klirenso žmogaus organizme mechanizmas yra su UGT1A1 susijusi gliukuronidacija.

### *UGT1A1 polimorfizmas*

Palyginus 30 tiriamųjų, turinčių \*28/\*28 genotipą, su 27 tiriamaisiais, turinčiais įprastą genotipą, AUC geometrinių vidurkių santykis (90 % FI) buvo 1,41 (0,96; 2,09), o C<sub>12 val</sub> geometrinių vidurkių santykis buvo 1,91 (1,43; 2,55). Pacientams, kuriems dėl genetinio polimorfizmo UGT1A1 aktyvumas yra sumažėjęs, dozių koreguoti, manoma, nereikia.

### Ypatingos pacientų grupės

#### *Vaikų populiacija*

Klinikinių tyrimų metu DUTREBIS farmakokinetika vaikų populiacijoje nebuvo tirta. Kadangi šioje pacientų populiacijoje dozuoti reikia pagal kūno svorį, jaunesniems nei 6 metų arba sveriantiems mažiau nei 30 kg pacientams DUTREBIS skirti negalima.

DUTREBIS sudedamosios dalies lamivudino dozavimas vaikų populiacijoje atitinka atskirojo komponento (EPIVIR) dozavimo režimą.

Įrodyta, kad DUTREBIS sudedamoji dalis raltegraviras fiksuotų dozių derinio tabletėje (300 mg raltegraviro) C<sub>12</sub> atžvilgiu nebuvo biologiškai ekvivalentiškas, tačiau, remiantis farmakokinetikos ir farmakodinamikos modeliavimu, kliniškai reikšmingi raltegraviro ekspozicijos skirtumai tarp fiksuotų dozių derinio tabletės ir raltegraviro monoterapijos nėra tikėtini. Remiantis modeliavimu ir imitavimu naudojant raltegraviro farmakokinetikos suaugusiųjų organizme duomenis, buvo prognozuojama, kad DUTREBIS sudėtyje esančio raltegraviro farmakokinetika vaikų organizme lems tokią ekspoziciją, kokia anksčiau buvo įrodyta, kad suaugusiems yra saugi ir veiksminga.

DUTREBIS farmakokinetika jaunesnių nei 6 metų amžiaus vaikų organizme neištirta.

### *Senyvi pacientai*

Dėl amžiaus DUTREBIS dozės keisti nereikia. Lamivudino farmakokinetika vyresnių nei 65 metų pacientų organizme netirta, tačiau įvairaus amžiaus tiriamiesiems (nuo 19 iki 71 metų amžiaus, iš jų 8 tiriamieji buvo vyresni kaip 65 metų amžiaus) kliniškai reikšmingo amžiaus poveikio raltegraviro farmakokinetikai nebuvo.

### *Lytis, rasė ir KMI*

Dėl lyties, rasės ar KMI DUTREBIS dozės keisti nereikia. Dėl lyties, rasės ar kūno masės indekso (KMI) kliniškai svarbių raltegraviro farmakokinetikos suaugusių pacientų organizmuose skirtumų nebuvo.

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

DUTREBIS klinikinių tyrimų su pacientais, sirgusiais inkstų nepakankamumu, nėra atlikta. Rekomendacijos yra pagrįstos turimais individualiais duomenimis apie jo veikliąsias medžiagas. Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 50 ml/min., DUTREBIS skirti netalima. Inkstų veiklą reikia stebėti pacientams, kuriems yra labiau tikėtina, kad ji pablogės. Kai kreatinino klirensas tampa mažesnis kaip 50 ml/min., gydymą DUTREBIS reikia keisti gydymą atskirais veikliosiomis medžiagomis (lamivudinu ir raltegraviru). Dozavimo instrukcijos pateikiamos atskirų DUTREBIS veikliųjų medžiagų PCS. Kadangi nežinoma, kiek DUTREBIS gali būti pašalinta dializės metu, šį vaistinį preparatą reikia vengti vartoti prieš dializės procedūrą (žr. 4.2 skyrių).

Lamivudino farmakokinetikos savybės yra nustatytos ištyrus nedaug ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusiųjų su sutrikusia inkstų veikla.

Blogėjant inkstų veiklai (išreiškiamai kreatinino klirensu), ekspozicija ( $AUC_{\infty}$ ),  $C_{max}$  ir pusinės eliminacijos laikas didėjo. Mažėjant kreatinino klirensui, mažėjęs bendras geriamojo lamivudino klirensas ( $Cl/F$ ) mažėjo.  $T_{max}$  inkstų veikla reikšmingai nepaveikė.

Nepakitusio vaistinio preparato inkstų klirensas nėra svarbus raltegraviro šalinimo kelias. Buvo atliktas raltegraviro farmakokinetikos tyrimas su suaugusiais pacientais, sirgusiais sunkiu inkstų nepakankamumu. Be to, inkstų nepakankamumas buvo vertintas sudėtinės farmakokinetikos analizės metu. Tarp pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas, ir sveikų savanorių kliniškai svarbių farmakokinetikos skirtumų nebuvo.

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

DUTREBIS klinikinių tyrimų su tiriamaisiais, sirgusiais kepenų nepakankamumu, nėra atlikta. Rekomendacijos yra pagrįstos turimais duomenimis apie jo atskiras veikliąsias medžiagas. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, DUTREBIS dozės keisti nereikia.

Lamivudino farmakokinetinės savybės buvo tirtos suaugusių pacientų, kuriems nustatyta sutrikusi kepenų funkcija, organizme. Blogėjant kepenų veiklai farmakokinetikos rodikliai nepakito, todėl pacientams, kurių kepenų veikla yra sutrikusi, lamivudino dozės koreguoti nereikia. Lamivudino saugumas ir veiksmingumas sergant dekompensuota kepenų liga neištirti.

Raltegraviras daugiausia šalinamas gliukuronidacijos kepenyse būdu. Tarp suaugusių pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas, ir sveikų savanorių kliniškai svarbių farmakokinetikos skirtumų nebuvo. Sunkaus kepenų nepakankamumo įtaka raltegraviro farmakokinetikai netirta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### *Farmakokinetika nėščiųjų organizme*

Išgerto lamivudino farmakokinetika moters, kurios nėštumas eina į pabaigą, ir nenėščios moters organizme buvo panaši.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

DUTREBIS tyrimų su gyvūnais nėra atlikta. Toliau pateikti duomenys yra pagrįsti atskirų DUTREBIS sudedamųjų dalių (lamivudino ir raltegraviro) atskirų tyrimų radiniais.

Toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais parodė, kad net didelės lamivudino dozės stipraus toksinio poveikio organams nesukelia. Didžiausios dozės sukėlė nedidelius kepenų ir inkstų veiklos rodmenų pokyčius, kartais ir kepenų masės sumažėjimą. Kliniškai svarbūs poveikiai gali būti eritrocitų ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas.

Ikiklinikiniai toksinio poveikio tyrimai, įskaitant įprastus raltegraviro farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio vystymuisi ir brendimui tyrimus, buvo atlikti su pelėmis, žiurkėmis, šunimis ir triušiais. Poveikiai esant ekspozicijai, kuri pakankamai viršijo klinikinę ekspoziciją, specifinio pavojaus žmogui neparodė.

#### Mutageniškumas

Bakterijoms lamivudinas mutageninio poveikio nesukėlė, bet kaip ir daugelis nukleozidų analogų, aktyviai veikė citogenetinius mėginius *in vitro* bei pelių limfomos mėginius. Lamivudino dozės, nuo kurių jo koncentracija plazmoje buvo 40 – 50 kartų didesnė už tokia, kokia galėtų būti žmonių plazmoje, genotoksinio poveikio *in vivo* nesukėlė. Kadangi mutageninis lamivudino poveikis *in vitro* negalėjo būti patvirtintas *in vivo* tyrimais, todėl daroma išvada, kad lamivudinu gydomiems ligoniams genotoksinio poveikio pavojus negresia.

Transplacentinio genotoksiškumo tyrimo su beždžionėmis metu buvo palygintas vien zidovudino bei zidovudino ir lamivudino derinio poveikis, taikant ekvivalentišką žmogui ekspoziciją. Šio tyrimo metu nustatyta, kad vaistų deriniu paveikus gimdoje esančius vaisius, daugelyje organų buvo rastas didesnis kiekis DNR su inkorporuotu nukleozido analogu ir pasireiškė didesnio telomerų sutrumpėjimo požymiai, nei tik vien zidovudinu pavartojus vaisiams. Šių radinių klinikinė reikšmė nežinoma.

Mutageniškumo ar genotoksiškumo įrodymų *in vitro* nebuvo stebėta tiriant mikrobinės mutagenezės (Ames) testu, *in vitro* DNR irimo šarminės enuacijos tyrimu bei *in vitro* ir *in vivo* chromosomų aberacijos tyrimų metu.

#### Kancerogeniškumas

Ilgalaikių lamivudino kancerogeniškumo tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis rezultatai jokios žmogui svarbios kancerogeniškumo galimybės neparodė.

Raltegraviro kancerogeniškumo tyrimas su pelėmis jokios kancerogeniškumo galimybės neparodė. Davus didžiausias dozes, 400 mg/kg per parą patelėms ir 250 mg/kg per parą patinėliams, sisteminė ekspozicija buvo panaši kaip ir paskyrus klinikinę po 400 mg dozę du kartus per parą. Žiurkių patelėms nosies ir (arba) nosiaryklės navikai (žvyninių ląstelių karcinoma) buvo nustatyti davus 300 ir 600 mg/kg per parą, o patinėliams – 300 mg/kg per parą. Šios neoplazijos galėjo atsirasti dėl vietinio vaisto atsidėjimo ir (arba) aspiracijos ant nosies ir (arba) nosiaryklės gleivinės vaistą įvedant pro skrandžio zondą ir po to sekančio lėtinio dirginimo ir uždegimo; tikėtina, kad tai yra ribotai susiję su numatytu klinikiu vartojimu. Nepageidaujamo poveikio nesukeliančios dozės vartojimo metu sisteminė ekspozicija buvo panaši į tą, kuri buvo vartojant 400 mg klinikinę dozę du kartus per parą. Standartinių genotoksiškumo tyrimų rezultatai siekiant įvertinti mutageniškumą ir klastogeniškumą buvo neigiami.

#### Toksinis poveikis vystymuisi

Toksinio poveikio vystymuisi tyrimuose su žiurkėmis ir triušiais raltegraviras nebuvo teratogeniškas. Šiek tiek padidėjo pridėtinų šonkaulių dažnis žiurkių patelių jaunikliams, paveiktiems maždaug 4,4 karto didesne raltegraviro ekspozicija nei žmogui vartojant po 400 mg du kartus per parą, vertinant pagal AUC<sub>0-24 val.</sub> Paveikus 3,4 karto didesne ekspozicija negu žmogui vartojant po 400 mg du kartus per parą, vertinant pagal AUC<sub>0-24 val.</sub>, poveikio vystymuisi nepastebėta (žr. 4.6 skyrių). Panašių radinių triušiams nepastebėta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Hipromeliozė 2910

Kroskarmeliozės natrio druska

Laktozė monohidratas

Koloidinis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Mikrokristalinė celiuliozė

#### Tabletės plėvelė

Hipromeliozė

Laktozė monohidratas

Triacetinas

Geltonasis geležies oksidas

Indigokarminas (E132) *Aluminium Lake*

Titano dioksidas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

Po pirmojo atidarymo vaistinio preparato tinkamumo laikas yra 30 dienų, laikant žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Po pirmojo atidarymo vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų neatidaromu uždoriu (DTPE), užklijuotas atidarymo plomba iš folijos.

Pakuotės dydis: 1 buteliukas, kuriame yra 60 tablečių.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

Merck Sharp & Dohme Limited

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Jungtinė Karalystė

**8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/995/001

**9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO ĮREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo (Preparato charakteristikų santraukos) 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 6 mėnesius nuo rinkodaros teisės suteikimo dienos. Vėliau rinkodaros teisės turėtojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

### **III PRIEDAS**

#### **ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

#### **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Kartono dėžutė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

DUTREBIS 150 mg / 300 mg plėvele dengtos tabletės  
lamivudinas / raltegraviras

### **2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg lamivudino ir 300 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠIEKIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|--------------------------------------------------------------|

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

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS</b> |
|--------------------------------------|

EU/1/15/995/001

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Serijs

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

DUTREBIS

## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

### Buteliuko etiketė

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DUTREBIS 150 mg / 300 mg plėvele dengtos tabletės  
lamvudinas / raltegraviras

#### 2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg lamivudino ir 300 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠEIDIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (GI) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Trilėta iki

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

#### 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|--------------------------------------------------------------|

MSD + logo

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS</b> |
|--------------------------------------|

EU/1/15/995/001

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Serija

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### DUTREBIS 150 mg / 300 mg plėvele dengtos tabletės lamivudinas / raltegraviras

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

**Jeigu Jūs esate DUTREBIS vartojančio vaiko vienas iš tėvų, atidžiai perskaitykite šią informaciją kartu su savo vaiku.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra DUTREBIS ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant DUTREBIS
3. Kaip vartoti DUTREBIS
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti DUTREBIS
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra DUTREBIS ir kam jis vartojamas

##### Kas yra DUTREBIS

DUTREBIS yra antiretrovirusinis vaistas, vartojamas gydyti žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją. Jo sudėtyje yra veikliųjų medžiagų lamivudino ir raltegraviro:

- lamivudinas priklauso vaistų grupei, vadinamai nukleozidų analogų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI);
- raltegraviras priklauso vaistų grupei, vadinamai ŽIV integrazės gijos pernešimo inhibitoriais.

##### Kam DUTREBIS vartojamas

DUTREBIS vartojamas gydyti ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekciją. ŽIV yra virusas, sukeliantis įgytą imunodeficito sindromą (angliškai *Acquired Immune Deficiency Syndrome* – AIDS).

DUTREBIS kartu su kitais vaistais yra skirtas gydyti ŽIV užsikrėtusius suaugusiuosius, paauglius bei 6 metų ir vyresnius vaikus, sveriančius ne mažiau kaip 30 kg. Gydytojas paskyrė Jums DUTREBIS, norėdamas padėti Jums kontroliuoti ŽIV infekciją.

##### Kaip veikia DUTREBIS

Vartojamas kartu su kitais vaistais DUTREBIS gali:

- sumažinti ŽIV kiekį Jūsų kraujyje (vadinamą „virusų kiekiu“);
- padidinti CD4 ląstelių skaičių (tai yra baltųjų kraujo ląstelių grupė, svarbi palaikant sveiką imuninę sistemą kovai su infekcijomis).

ŽIV kiekio Jūsų kraujyje sumažinimas gali pagerinti Jūsų imuninės sistemos veiklą. Tai reiškia, kad Jūsų organizmas galės geriau kovoti su infekcijomis.

Be to, DUTREBIS padeda nutraukti fermento, vadinamo „ŽIV integraze“, gamybą. Šis fermentas yra būtinas ŽIV dauginimuisi.

DUTREBIS ŽIV infekcijos neišgydo.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant DUTREBIS

### DUTREBIS vartoti negalima

- jeigu yra alergija lamivudinui, raltegravirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti DUTREBIS.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prisiminkite, kad DUTREBIS ŽIV infekcijos neišgydo. Tai reiškia, kad jeigu nevensite DUTREBIS taip, kaip nurodė gydytojas, Jūs ir toliau galite susirgti infekcijomis ar kitomis su ŽIV susijusiomis ligomis.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti DUTREBIS, jeigu:

- esate sirgęs depresija ar kita psichikos liga. Kai kuriems raltegraviro (vienos iš DUTREBIS veikliųjų medžiagų) vartojusiems pacientams, o ypač anksčiau sirgusiems depresija ar kita psichikos liga, buvo pastebėta depresija, įskaitant mintis apie savižudybę ir bandymus nusižudyti;
- sergate inkstų ligomis. Jūsų gydytojas gali nuspręsti pakeisti dozę paskirtą DUTREBIS sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas atskirai;
- anksčiau sirgote kepenų ligomis, įskaitant hepatitą B arba C. Prieš nusprendžiamas, ar Jūs galite vartoti šį vaistą, Jūsų gydytojas gali įvertinti kepenų ligos sunkumą. Be gydytojo patarimo nenustokite vartoję DUTREBIS.

Jeigu bet kuri iš šių sąlygų Jums tinka arba dėl to nesate tikri, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš pradėdami vartoti DUTREBIS.

### ŽIV perdavimas kitam žmogui

ŽIV infekcija plinta per sąlytį su krauju arba lytinių santykių su ŽIV užsikrėtusiu žmogumi metu. Vartodami šį vaistą Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitą žmogų, nors ši rizika dėl veiksmingo gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

### Atkreipkite dėmesį į šalutinį poveikį

DUTREBIS gali sukelti tam tikrą šalutinį poveikį, dėl kurio Jums reikia pasikalbėti su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoja. Daugiau informacijos apie šalutinį poveikį rasite 4 skyriuje.

#### Odos pokyčiai

Jeigu Jums atsirado išbėrimas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Kai kuriems raltegraviro (vienos iš DUTREBIS veikliųjų medžiagų) vartojusiems pacientams buvo pastebėtos sunkios ir gyvybei pavojingos odos reakcijos ir alerginės reakcijos.

#### Raumenų sutrikimai

Jeigu Jums šio vaisto vartojimo metu atsirado nepaaiškinamas raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### Infekcijos

Nedelsdami pasakykite gydytoju, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus, tokius kaip:

- karščiavimas ir (arba) bloga savijauta.

Kai kuriems pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV infekcija ir sirgusiems oportunistinėmis infekcijomis, netrukus po gydymo nuo ŽIV pradžios gali pasireikšti dėl ankstesnės infekcijos prasidedančio uždegimo požymiai ir simptomai. Tikėtina, kad šie simptomai atsiranda dėl Jūsų organizmo imuninio atsako pagerėjimo, įgalinančio Jūsų organizmą kovoti su infekcija, kuri anksčiau negalėjo pasireikšti aiškiais simptomais.

Pradėjus vartoti vaistą ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant

sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją, jeigu pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, tokius kaip:

- raumenų silpnumas, nuo plaštakų ar pėdų prasidedantis ir link liemens plintantis silpnumas, širdies plakimas, drebulys arba padidėjęs aktyvumas.

### **Pieno rūgšties acidozė**

Kai kuriems pacientams, vartojantiems DUTREBIS arba panašių vaistų, gali pasireikšti šalutinis poveikis, vadinamas „pieno rūgšties acidozė“, bei kepenų patinimas. Pieno rūgšties acidozė sukelia pieno rūgšties gamybą Jūsų organizme. Tai retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių) reiškinys, o jei taip atsitiktų, tai dažniausiai atsitinka po kelių gydymo mėnesių. Tai gali būti pavojinga gyvybei ir sukelti vidaus organų žūtį.

- Labiau tikėtina, kad pieno rūgšties acidozė pasireikš kepenų liga sergančiam arba jau turinčiam nutukusiam žmogui, ypač moteriai.

Gydymo metu gydytojas stebės, ar Jums neatsiranda pieno rūgšties acidozės simptomų.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškia kuris nors iš šių pieno rūgšties acidozės požymių arba bet kokių kitų simptomų, verčiančių Jus nerimauti:

- gilus, greitas, apsunkintas kvėpavimas, mieguistumas, rankų ar kojų tirpimas ar silpnumas, pykinimas ar šleikštulys (pykinimas ar vėmimas), pilvo skausmas.

### **Kaulų ligos**

Kai kuriems pacientams, vartojantiems sudėtinį gydymą nuo ŽIV, gali išsivystyti kaulų liga, vadinama osteonekroze (kaulinio audinio žūtis dėl nutukusio kraujo pritekėjimo į kaulą).

Tikimybė jai atsirasti didėja, kai pacientui taikomas ilgalaikis ŽIV gydymas, kuo labiau pažeista paciento imuninė sistema, pacientas turi viršsvorį, vartoja alkoholį ar kitų vaistų, vadinamų kortikosteroidais.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu pastebėjote bent vieną iš šių osteonekrozės požymių:

- sąnarių sustingimas, diegliai ir skausmas (ypač klubo, kelių ar pečių) bei judesių sunkumas.

### **Kūno formos pokyčiai**

Pastebėję savo kūno formos pokyčius, pasakykite gydytojui. Antiretrovirusinius vaistus vartojantys pacientai gali pastebėti, kad kinta jų kūno forma. Tai vyksta dėl riebalų išsidėstymo pokyčių:

- riebalai gali išnykti kojose, rankose ir veide, o riebalų kiekis gali padidėti pilve, krūtyse ir kituose vidaus organuose, gali atsirasti dideli riebalų sluoksniai ant sprando (kartais vadinama „buivolo kupra“). Šios būklės priežastys ir ilgalaikis poveikis kol kas nežinomi.

Kai kuriems DUTREBIS ar kitus antiretrovirusinius vaistus vartojantiems pacientams gali pasireikšti tam tikri poveikiai, nustatomi atlikus kraujo tyrimą:

- padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje, kuris retkarčiais gali lemti pieno rūgšties acidozė; padidėjęs cukraus ir riebalų (trigliceridų ir cholesterolio) kiekis kraujyje; atsparumas insulinui (tai reiškia, jeigu sergate cukriniu diabetu, norint kontroliuoti cukraus kiekį Jūsų kraujyje, Jums gali prireikti keisti insulino dozę).

### **Vaikams ir paaugliams**

DUTREBIS negalima vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams.

### **Kiti vaistai ir DUTREBIS**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. To reikia, nes DUTREBIS gali sąveikauti su kitais vaistais.

DUTREBIS kartu su toliau išvardytais vaistais vartoti negalima. Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu vartojate arba galbūt neseniai vartojote:

- vaistų, kurių sudėtyje yra lamivudino, vartojamų ŽIV ar hepatito B viruso infekcijai gydyti;
- vaistų, kurių sudėtyje yra raltegraviro ar emtricitabino, vartojamų ŽIV infekcijai gydyti;

- didelės kotrimoksazolo dozės, vartojamas infekcijoms gydyti;
- trimetoprimo, vartojamo infekcijoms gydyti;
- interferonų, kartu su ribavirinu arba be jo, vartojamų hepatitui gydyti;
- kladribino, vartojamo plaukuotųjų ląstelių leukemijai gydyti;
- antacidinių vaistų, kurių sudėtyje yra aliuminio ir (arba) magnio, vartojamų rėmens graužimui lengvinti. Kokius kitus antacidinius vaistus Jūs galite vartoti, klauskite savo gydytojo;
- rifampicino, vartojamo kai kurioms infekcijoms, tokioms kaip tuberkuliozė, gydyti. Rifampicinas gali sumažinti raltegraviro (vienos iš DUTREBIS sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų) koncentraciją. Jeigu vartojate rifampicino, Jūsų gydytojas gali pakeisti dozę, paskirdamas DUTREBIS sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas atskirai.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Nėštumo metu DUTREBIS vartoti nerekomenduojama.
- ŽIV užsikrėtusioms moterims savo vaikų žindyti krūtimi negalima, nes kūdikiai per pieną gali būti užkrėsti ŽIV. Kaip geriausia Jums būtų maitinti kūdikį, klauskite savo gydytojo.

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, tai prieš vartodama bet kokį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jeigu pavartojus šį vaistą Jums svaigsta galva, nevaldykite mechanizmų, nevairuokite ir nevažinėkite dviračiu.

### **DUTREBIS plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra laktozės**

Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. Kaip vartoti DUTREBIS**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. DUTREBIS būtina vartoti kartu su kitais vaistais nuo ŽIV.

### **Kokią dozę vartoti**

#### **Suaugusiems, vaikams ir paaugliams**

Rekomenduojamoji dozė yra po 1 tabletę du kartus per parą.

### **Šio vaisto vartojimas**

- Tabletes vartokite nepamiršę (jos netraiškykite ir nekramtykite).
- Šį vaistą galima vartoti kartu su maistu ir gėrimais arba nevalgius.

### **Ką daryti pavartojus per didelę DUTREBIS dozę?**

Negerkite daugiau tablečių negu Jums paskyrė gydytojas. Jeigu išgėrėte per daug tablečių, susisieki su savo gydytoju.

### **Pamiršus pavartoti DUTREBIS**

Jeigu pamiršote pavartoti dozę, padarykite tai iškart, kai tik prisimenate. Jeigu prisimenate dar nepraėjus 6 valandoms, tabletę privalote išgerti nedelsdami. Jeigu prisimenate praėjus daugiau kaip 6 valandoms, praleiskite pamirštąją dozę ir toliau vaistą vartokite įprastu ritmu.

### Nustojus vartoti DUTREBIS

Labai svarbu, kad DUTREBIS vartotumėte tiksliai taip, kaip Jums nurodė gydytojas. Nenustokite jo vartoję, nes:

- labai svarbu vartoti visus vaistus nuo ŽIV kaip Jums paskirta ir tinkamu paros metu. Tai gali padėti vaistams veikti geriau. Be to, tai mažina tikimybę, kad Jūsų vaistai praras gebėjimą nugalėti ŽIV (tai dar vadinama „atsparumu vaistui“).
- Kai Jūsų DUTREBIS pakuotėje lieka nebedaug tablečių, įsigykite daugiau iš savo gydytojo ar vaistininko. Labai svarbu, kad net ir trumpam laikui neliktumėte be vaisto. Trumpam nutraukus vaisto vartojimą viruso kiekis Jūsų kraujyje gali padidėti. Tai gali reikšti, kad išsivystė ŽIV viruso atsparumas DUTREBIS ir jį tapo sunkiau gydyti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

DUTREBIS sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos: lamivudinas ir raltegraviras. Žemiau yra išvardyti šalutiniai poveikiai, pastebėti vartojant minėtas DUTREBIS sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas atskirai.

#### Sunkūs šalutiniai poveikiai

**Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, pastebėję bet kurį iš šių sutrikimų:**

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų)

- herpes viruso infekcijos, įskaitant juostinę pūslelinę;
- mažakraujystė, įskaitant dėl geležies stokos;
- infekcijos ar uždegimo požymiai ir simptomai;
- psichikos sutrikimas;
- ketinimas ar bandymas nusižudyti;
- skrandžio uždegimas;
- kepenų uždegimas (hepatitas). Jeigu simptomus sukelia hepatitas, tai gali būti pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas, alkio jausmas, akių baltymų ar odos pageltimu pasireiškianti gelta;
- kepenų veiklos nepakankamumas (kepenys nustoja tinkamai veikti, dėl ko gali atsirasti sunkus kraujavimas, patinimas ar kvėpavimo sutrikimai);
- alerginis išbėrimas (pasireiškiantis raudonais taškeliais ar dėmelėmis veide, kartais pūslelėmis ir odos patinimu);
- tam tikri inkstų sutrikimai, įskaitant būkles, kuomet inkstai praranda gebėjimą šalinti iš kraujo nereikalingus produktus ir vandens perteklių. Kaupiantis nereikalingiems produktams ir vandeniui yra pažeidžiamos kitos kūno sistemos ir gali atsirasti komplikacijų;
- vaisto išgeriama daugiau, nei rekomenduota.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 pacientų)

- pieno rūgšties acidozė, kurios požymiai yra gilus, dažnas, apsunkintas kvėpavimas, mieguistumas, rankų ar kojų tirpimas ir silpnumas, šleikštulys ar vėmimas (pykinimas ar vėmimas), pilvo skausmas.

Pastebėję bet kurį iš anksčiau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

#### Kiti šalutiniai poveikiai

**Dažni** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- galvos skausmas, svaigimo jausmas;
- šleikštulys ar vėmimas (pykinimas ar vėmimas), viduriavimas, pilvo skausmas;
- nuovargis, energijos stoka, sunkumas užmigti (nemiga);
- karščiavimas, bendrai bloga savijauta;
- raumenų skausmas ir diskomfortas, sąnarių skausmas;

- kosulys, nosies dirginimas ar sloga;
- išbėrimas, nuplikimas (alopecija);
- apetito sumažėjimas;
- nenormalūs sapnai, košmariški sapnai, nenormalus elgesys, didelio liūdesio ir bevertiškumo pojūčiai;
- sukimosi pojūtis;
- pilvo pūtimas, dujų kaupimasis skrandyje ar žarnose, nevirškinimas, raugėjimas;
- bėrimas (vartojant kartu su darunaviru pasireiškia dažniau);
- padidėję kepenų veiklą atspindinčių kraujo tyrimų rodmenys, pakitęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, riebalų (tokių kaip cholesterolio ir trigliceridų) kiekio kraujyje padidėjimas, seilių liaukų arba kasos išskiriamo fermento aktyvumo padidėjimas.

**Nedažni** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- plaukų šaknų infekcija, gripas, virusinės kilmės odos infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija (tokia kaip nosies ertmės ar aplink ją esančių sinusų uždegimas, peršalimas), infekcija limfmazgyje (tai kakle, pažastyje ar kirkšnyje esanti liauka);
- karpa;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių, kurios kovoja su infekcija, skaičius, patinę kaulų pažasties ir kirkšnies limfmazgiai;
- alerginė reakcija;
- apetito padidėjimas, cukrinis diabetas, didelis cukraus kiekis kraujyje, padidėjęs troškulys, didelis svorio netekimas, kūno riebalų sutrikimas;
- nerimo pojūtis, sumišimo pojūtis, depresinė nuotaika, nuotaikos pakitimai, panikos ataka;
- atminties praradimas, plaštakos skausmas dėl nervo spaudimo, dėmesio sutrikimas, galvos svaigimas staiga pakeitus kūno padėtį, nenormalus skonio jautrumas, padidėjęs mieguistumas, energijos stoka, užmaršumas, migreninis galvos skausmas, jutimo praradimas, rankų ir (arba) kojų tirpulis arba silpnumas, dilgčiojimas, mieguistumas, įtampos tipo galvos skausmas, drebulys, blogas miegas;
- regėjimo sutrikimas;
- zvimbimas, šnypštimas, švilpimas, skambėjimas arba kitoks pastovus triukšmas ausyse;
- širdies plakimas, retas širdies susitraukimų dažnis, dažnas arba nereguliarus širdies plakimas;
- kraujo samplūdis į veidą, didelis kraujospūdis;
- šaižus, gergždžiantis arba nenatūralus balsas, kraujavimas iš nosies, nosies užgulimas;
- viršutinės pilvo dalies skausmas, nemalonus pojūtis tiesiosios žarnos srityje, vidurių užkietėjimas, burnos sausumas, rėmuo, skausmas ryjant, kasos uždegimas, skrandžio arba viršutinės žarnų dalies opa arba žaizda, kraujavimas iš išangės, nemalonus pojūtis skrandyje, dantenų uždegimas, patinęs, raudonas, skausmingas liežuvis;
- riebalų susikaupimas kepenyse;
- spuogai, neįprastas plaukų netekimas arba išretėjimas, odos raudonis, neįprastas riebalų pasiskirstymas kūne, kuris gali pasireikšti kojų, rankų ir veido riebalų netekimu ir pilvo riebalų pagausėjimu, padidėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas, odos sustorėjimas ir niežulys dėl dažno kasymosi, odos pažeidimas, odos sausmė;
- nugaros skausmas, kaulų ir (arba) raumenų skausmas, raumenų jautrumas arba silpnumas, kaklo skausmas, rankų arba kojų skausmas, sausgyslių uždegimas, sumažėjęs mineralinių medžiagų kiekis kauluose;
- inkstų akmenligė, naktinis šlapinimasis, inkstų cista;
- erekcijos sutrikimas, krūtų padidėjimas vyrams, menopauzės simptomai;
- nemalonus pojūtis krūtinėje, šaltkrėtis, veido patinimas, įtampos jautrumas, darinys kakle, plaštakų, kulkšnių ar pėdų patinimas, skausmas;
- kraujo tyrimu nustatomas trombocitų (kraujui krešėti padedančių plokštelių) skaičiaus sumažėjimas, kraujo tyrimu nustatomas inkstų veiklos susilpnėjimas, padidėjęs raumenų fermentų kiekis kraujyje, cukrus šlapime, raudonųjų kraujo ląstelių buvimas šlapime, kūno svorio padidėjimas, juosmens apimties padidėjimas, sumažėjęs baltymo (albumino) kiekis kraujyje, pailgėjęs kraujo krešėjimo laikas, kraujo tyrimu nustatomas raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (anemija).

**Reti** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- sunki alerginė reakcija, sukelianti veido, liežuvio ar gerklės patinimą, kuris gali pasunkinti rijimą ar kvėpavimą;
- raumenų audinio irimas;
- kepenų sutrikimai, tokie kaip odos ar akių baltymų pageltimas, kepenų patinimas ar suriebėjimas;
- kraujo tyrimu nustatomas fermento, vadinamo amilaze, aktyvumo padidėjimas.

**Labai reti** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 pacientų):

- kraujo tyrimu nustatomas kaulų čiulpų negebėjimas gaminti naujas raudonąsias kraujo ląsteles (grynoji eritrocitų aplazija).

**Papildomi šalutinio poveikio reiškiniai vaikams ir paaugliams:**

- hiperaktyvumas.

Gydant raltegraviru buvo pastebėtas raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas.

ŽIV užsikrėtusiems pacientams pavojus susirgti vėžiu yra didesnis, lyginant su ŽIV neužsikrėtusiais žmonėmis. Klinikinių tyrimų metu raltegraviru gydytiems pacientams stebėtas vėžio atvejų dažnis buvo panašus kaip ir gavusiems gydymą kitais vaistais nuo ŽIV.

Pastebėję bet kurį iš anksčiau išvardytų šalutinių poveikių, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti DUTREBIS**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant buteliuko po „Tinkami“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikykite gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **DUTREBIS sudėtis**

- Veikliosios medžiagos yra lamivudinas ir raltegraviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg lamivudino ir 300 mg raltegraviro (kalio druskos pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra hipromeliozė 2910, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, silicio dioksidas (koloidinis), magnio stearatas ir mikrokristalinė celiuliozė. Be to, tabletės plėveleje yra šių neveiklių medžiagų: hipromeliozės, laktozės monohidrato, triacetino, geltonojo geležies oksido, indigokarmino (E132 *Aluminium Lake*) ir titano dioksido.

### **DUTREBIS išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Plėvele dengta tabletė yra ovalo formos, žalia, jos vienoje pusėje yra žyma „144“. Tiekama vieno dydžio pakuotė: 1 buteliukas, kuriame yra 60 tablečių.

## **Rinkodaros teisės turėtojas**

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

## **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

### **BE/LU**

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

### **LT**

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

### **BG**

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

### **HU**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### **CZ**

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

### **MT**

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

### **DK**

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

### **NL**

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

### **DE**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 26 2)  
e-mail@msd.de

### **NO**

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

### **EE**

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

### **AT**

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

### **EL**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### **PL**

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

### **ES**

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

### **PT**

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

### **FR**

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

### **RO**

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

**HR**

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

**IE**

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

**IS**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**IT**

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

**CY**

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

**LV**

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

**SI**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK**

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.