ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

DUTREBIS 150 mg /300 mg pilloli miksijin b'rita

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' lamivudine u 300 mg ta' raltegravir (bħala potassju).

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola fiha madwar 39.70 mg lattożju (bħala monohydrate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola ħadra, ovali, immarkata b'"144" fuq naħa waħda.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

DUTREBIS huwa indikat flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra għall-kura ta' infezzjoni ta' virus tal-immunodefiċjenza tal-bniedem (HIV-1) fl-adulti, l-adolexxenti, u t-tfal li għandhom minn 6 snin 'il fuq u li jiżnu tal-inqas 30 kg mingħajr evidenza fil-preżent jew fil-passat ta' reżistenza virali għall-aġenti antivirali tal-klassijiet ta' Inibitur tat-Trasferiment tal-Istrand Integrase (InSTI – Integrase Strand Transfer Inhibitor) u NRTI (Inibitur Nucleoside Reverse Transcriptase) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-infezzjoni tal-HIV.

<u>Pożoloġija</u>
DUTREBIS għandu jintuża flimkien ma' terapija antiretrovirali attiva oħra (ART) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Adulti, adolexxenti, u tfal (li għandhom bejn 6 snin sa 11-il sena li jiżnu tal-inqas 30 kg)
Id-dożaġġ irrakkomandat huwa pillola waħda (150 mg lamivudine/300 mg raltegravir) darbtejn kuljum.

Raltegravir huwa disponibbli wkoll f'formulazzjoni ta' pillola li tomgħodha għal tfal li jiżnu tal-inqas 11 kg u fi granuli għal formulazzjoni ta' suspensjoni orali għat-trabi u t-tfal żgħar li għandhom 4 ġimgħat jew aktar u li jiżnu tal-inqas 3 kg sa inqas minn 20 kg. Ara l-SmPCs tal-pillola li tomgħodha u l-granuli għal suspensjoni orali għal informazzjoni addizzjonali dwar id-dożaġġ.

Lamivudine huwa wkoll disponibbli bħala soluzzjoni orali għal tfal li għandhom aktar minn tliet xhur u li jiżnu inqas minn 14 kg jew għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli.

Id-doża massima hija ta' pillola waħda darbtejn kuljum.

Parir dwar dożi maqbuża
Jekk DUTREBIS jinqabeż wara li jgħaddu 6 sigħat minn meta jittieħed is-soltu, il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jieħdu d-doża preskritta ta' DUTREBIS kemm jista' jkun malajr. Jekk id-

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

doża maqbuża tiġi nnotata wara li jgħaddu 6 sigħat minn meta tittieħed is-soltu, id-doża maqbuża ma għandhiex tittieħed u l-pazjent għandu jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Anzjani
Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' lamivudine u raltegravir fl-anzjani (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk DUTREBIS għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni. Peress li lamivudine jitneħħa b'mod sostanzjali mill-kliewi u l-anzjani huma aktar probabbli li jkollhom funzjoni tal-kliewi indebolita, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi sorveljata. Indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi jaf ikun jeħtieġ il-qlib ta' DUTREBIS għal reġim ta' komponenti individwali (lamivudine u raltegravir). Jekk jogħġbok ara l-SmPC għall-komponenti individwali ta' DUTREBIS għall-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ.

Indeboliment renali
DUTREBIS m'għandux jingħata f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' <50 ml/min. Il-funzjoni renali għandha tiġi sorveljata f'pazjenti li huma aktar probabbli li jkollhom funzjoni renali mnaqqsa. Jekk it-tneħħija tal-kreatinina tonqos għal <50 ml/min, DUTREBIS għandu jinqaleb għal reġim ta' komponenti individwali (lamivudine u raltegravir). Jekk jogħġbok ara l-SmPC għall-komponenti individwali ta' DUTREBIS għall-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ. Minħabba li l-punt kemm DUTREBIS jista' jkun dijalizzabbli mhuwiex magħruf, dożaġġ qabel sessjoni ta' dijaliżi għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment epatiku
M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' DUTREBIS f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza epatika ħafifa jew moderata. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lamivudine u raltegravir ma ġewx determinati f'pazjenti b'disturbi inerenti serji tal-fwied. Għalhekk, DUTREBIS għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika
DUTREBIS ma għandux jintuża fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin. Id-dożaġġ fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin u f'dawk li jiżnu inqas minn 30 kg jeħtieġ aġġustamenti fid-doża skont il-piż għall-komponenti individwali ta' DUTREBIS. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC għall-komponenti individwali ta' DUTREBIS għal struzzjonijiet dwar id-dożaġġ. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u sezzjoni 5.2

Metodu ta' kif għandu jingħata
Għal użu orali.
Il-pilloli ta' DUTREBIS jistgħu jingħataw mal-ikel jew fuq stonku vojt.
Il-pilloli għandhon jiinbelgħu sħaħ, mingħajr ma jingidmu jew jintmagħdu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

DUTREBIS mhux rakkomandat għal użu bħala monoterapija.

Depressjoni
Depressjoni, inkluż ħsibijiet u mġiba suwiċidali, kienu rrapportati b'raltegravir, b'mod partikolari f'pazjenti bi storja medika minn qabel ta' depressjoni jew mard psikjatriku. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta DUTREBIS jingħata f'pazjenti bi storja minn qabel ta' depressjoni jew mard psikjatriku.

Indeboliment renali
DUTREBIS m'għandux jingħata f'pazjenti b'eliminazzjoni ta' kreatinina ta' <50 ml/min. Il-funzjoni renali għandha tiġi sorveljata f'pazjenti li huma aktar probabbli li jkollhom funzjoni renali mnaqqsa. Jekk l-eliminazzjoni tal-kreatinina tonqos għal <50 ml/min, DUTREBIS għandu jinqaleb għal reġim

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

tal-komponenti individwali (lamivudine u raltegravir) (ara sezzjoni 4.2). Jekk jogħġbok ara l-SmPC għall-komponenti individwali ta' DUTREBIS għall-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ.

<u>Infezzjonijiet opportunistiċi</u>
Il-pazjenti li jkunu qed jieħdu lamivudine jew kwalunkwe terapija ART oħra jistgħu jibqgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi jew xi kumplikazzjonjiet oħrajn tal-infezzjoni tal-HIV, u għalhekk għandhom jibqgħu jiġu osservati mill-qrib klinikament minn tobba ta' esperjenza fil-kura ta' pazjenti b'mard assoċjat mal-HIV.

<u>Trażmissjoni ta' HIV</u>
Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija li t-terapija antiretrovirali attwali ma tfejjaqx l-HIV u ma ngħatatx prova li din twaqqaf ir-riskju li l-HIV tiġi trasmessa lil nies oħrajn permezz ta' kuntatt mad-demm. Filwaqt li suppressjoni virali effikaċji b'terapija antiretrovirali ntweriet li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trażmissjoni sesswali, riskju residwali ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet biex tiġi evitata t-trażmissjoni skont il-linji gwida nazzjonali.

<u>Insuffiċjenza viroloġika u żvilupp ta' reżistenza</u>
B'mod ġenerali, ġiet osservata varjanza konsiderevoli fl-individwi u bejniethom fil-farmakokinetika ta' raltegravir (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Raltegravir għandu barriera ġenetika relattivament baxxa għar-reżistenza. Għalhekk, kull meta jkun possibbli, DUTREBIS għandu jingħata ma' ART attiv ieħor biex inaqqas il-potenzjal għal insuffiċjenza viroloġika u l-iżvilupp ta' reżistenza (ara sezzjoni 5.1).

<u>Pankreatite</u>
Każijiet ta' pankreatite kienu rari b'lamivudine. Madankollu, mhuwiex żgur jekk dawn il-każijiet seħħewx b'riżultat tal-ART jew tal-istess marda tal-HIV inerenti. Il-kura b'DUTREBIS għandha titwaqqaf minnufih jekk jitfaċċaw sinjali, sintomi jew anormalitajiet kliniċi li jindikaw pankreatite.

<u>Aċidożi lattika</u>
Aċidożi lattika, ġeneralment assoċjata ma' tkabbir tal-fwied u xaħam fil-fwied, ġiet irrapportata meta ntużaw l-inibituri nucleoside reverse transcriptase (NRTIs), bħal lamivudine. Sintomi bikrija (iperlaktejtimja sintomatika) jinkludu sintomi diġestivi beninji (dardir, depresttar u uġigħ addominali), telqa mhux speċifika, nuqqas ta' aptit, telf fil-piż, sintomi respiratorji (nifs mgħaġġel u/jew qawwi) jew sintomi newroloġiċi (inkluż dgħufija fil-movimenti).

L-aċidożi lattika għandha mortalità għolja u jaf tkun assoċjata ma' pankreatite, insuffiċjenza epatika, jew insuffiċjenza renali.

Ġeneralment seħħet aċidożi lattika wara ftit jew diversi xhur ta' kura.

Il-kura b'NRTIs għandha titwaqqaf meta sseħħ iperlaktejtimja sintomatika u aċidożi lattika/metabolika, epatomegalija progressiva jew meta l-livelli ta' aminotransferase jiżdiedu malajr.

Wieħed għandu joqgħod attent meta jagħti NRTIs lil kwalunkwe pazjent (speċjalment nisa ħoxnin) b'epatomegalija, epatite jew fatturi oħrajn magħrufin li huma ta' riskju għal mard fil-fwied u steatożi fil-fwied (inkluż ċerti prodotti mediċinali u alkoħol). Il-pazjenti ko-infettati b'epatite Ċ u kkurati b'interferon alfa u ribavirin jistgħu jikkostitwixxu riskju speċjali.

Il-pazjenti b'riskju miżjud għandhom jiġu segwiti mill-qrib.

<u>Indeboliment epatiku</u>
M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' DUTREBIS f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza epatika ħafifa jew moderata. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lamivudine u raltegravir ma ġewx determinati f'pazjenti b'disturbi inerenti serji tal-fwied. Għalhekk, DUTREBIS għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Pazjenti li diġà għandhom il-fwied ma jaħdimx b'mod normali inkluż epatite kronika għandhom frekwenza akbar ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt CART u għandhom jiġu segwiti skont il-prattika normali. Jekk ikun hemm evidenza ta' mard tal-fwied li jmur għall-agħar f'pazjenti bħal dawn, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni jew waqfien mill-kura.

<u>Pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bil-virus tal-epatite B jew Ċ</u>
Pazjenti b'epatite B jew Ċ kronika u li huma kkurati b'ART huma f'riskju akbar li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi epatiċi severi u potenzjalment fatali. It-tobba għandhom jirreferu għal-linji gwida attwali dwar il-kura tal-HIV għal ġestjoni ottimali tal-infezzjoni tal-HIV f'pazjenti ko-infettati b'HBV. F'każ ta' terapija antivirali konkomitanti għal epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok ara wkoll l-informazzjoni rilevanti dwar il-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali. Jekk DUTREBIS jitwaqqaf f'pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B, huwa rrakkomandat monitoraġġ perjodiku tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied kif ukoll tal-markaturi tar-replikazzjoni HBV, peress li t-twaqqif ta' lamivudine jista' jwassal f'aggravar akut tal-epatite.

<u>Osteonekrożi</u>
Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala multifattorjali (inkluż użu ta' kortikosterojdi, il-konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem ogħla), ġew irrapportati każijiet ta' osteonekrożi b'mod partikolari f'pazjenti b'marda HIV avvanzata u/jew espożizzjoni fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jiġu rrakkomandati biex ifittxu parir mediku jekk jesperjenzaw uġigħ fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

<u>Lipodistrofija</u>
CART ġiet assoċjata mar-ridistribuzzjoni ta' xaħam fid-demm (lipodistrofija) f'pazjenti b'HIV. Il-konsegwenzi fit-tul ta' dawn l-avveniment bħalissa mhumiex magħrufa. L-għarfien dwar il-mekkaniżmu mhuwiex komplut. Ġiet ipotizzata rabta bejn il-lipomatożi vixxerali u l-inibituri tal-protease (PIs) u l-lipoatrofija u l-NRTIs. Riskju akbar ta' lipodistrofija ġie assoċjat ma' fatturi individwali bħal xjuħija, kif ukoll ma' fatturi marbuta ma' mediċini bħal perjodu itwal ta' kura antiretrovirali u disturbi metaboliċi assoċjati. L-eżaminizzazzjoni klinika għandha tinkludi evalwazzjoni għal sinjali fiżiċi ta' ridistribuzzjoni tax-xaħam. Għandha tingħata konsiderazzjoni għall-kejl ta' lipidi fis-serum u tal-glukożju fid-demm waqt sawm. Disturbi fil-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq (ara sezzjoni 4.8).

<u>Sindromu ta' Riattivazzjoni Immunitarja</u>
F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa fil-waqt tal-bidu tat-terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni (CART), tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwi u din tista' tikkawża kundizzjonijiet klinikament serji, jew aggravar tas-sintomi. Ġeneralment, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur minn meta tinbeda l-CART. Eżempji rilevanti huma retinite kkawżata minn cytomegalovirus, infezzjonijiet ġeneralizzati u/jew lokalizzati b'mycobacterium, u pnewmonja kkawżata minn *Pneumocystis carinii*. Kwalunkwe sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u għandha tinbeda kura meta jkun meħtieġ. Ġew irrapportati wkoll li seħħew disturbi tas-sistema awtoimmunitarja (bħall-marda ta' Graves) fir-riattivazzjoni tal-immunità; madankollu, iż-żmien irrapportat għall-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura.

<u>Disfunzjoni mitokondrijali</u>
Kemm *in vivo* kif ukoll *in vitro* deher li l-inibituri ta' nucleoside u nucleotide reverse transcriptase jikkaġunaw gradi varjabbli ta' ħsara mitokondrijali. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni mitokondrijali fi trabi negattivi għall-HIV esposti *in utero* u/jew wara t-twelid għal inibituri ta' reverse transcriptase. Ir-reazzjonijiet avversi ewlenin irrapportati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropenja), disturbi metaboliċi (iperlaktejtimja, iperlipejżemja). Dawn l-effetti sikwit ikunu transitorji. Ġew irrapportati xi disturbi newroloġiċi li jibdew tard (ipertonja, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Fil-preżent mhuwiex magħruf jekk id-disturbi newroloġiċi humiex temporanji jew permanenti. Kwalunkwe tarbija esposta *in utero* għal inibituri ta' reverse transcriptase ta' nukleosidi u nukleotidi, anki trabi negattivi għall-HIV, għandhom jiġu segwiti klinikament u fil-laboratorju u jridu jiġu investigati b'mod sħiħ għal disfunzjoni tal-mitokondrija possibbli f'każ ta' sinjali jew sintomi rilevanti.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Mijopatija u rabdomijoliżi
Mijopatija u rabdomijoliżi ġew irrapportati b'raltegravir. DUTREBIS għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li kellhom mijopatija jew rabdomijoliżi fil-passat jew li jbatu minn sitwazzjonijiet predisposti inkluż mediċini oħra assoċjati ma' dawn il-kundizzjonijiet (ara sezzjoni 4.8).

Għoti flimkien ta' prodotti mediċinali oħra
DUTREBIS m'għandux jittieħed flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom lamivudine, raltegravir jew prodotti mediċinali li fihom emtricitabine.

Il-kombinazzjoni ta' lamivudine ma' cladribine mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidi tal-aluminju u tal-manjeżju jirriżulta fi tnaqqis fil-livelli fil-plazma ta' raltegravir. L-għoti flimkien ta' DUTREBIS ma' antaċidi tal-aluminju u tal-manjeżju mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

DUTREBIS ma għandux jingħata ma' rifampicin minħabba tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' raltegravir (ara sezzjoni 4.5); l-impatt fuq l-effikaċja ta' raltegravir mhuwiex magħruf. Jekk l-għoti ta' rifampicin ma jistax jiġi evitat, DUTREBIS jista' jinqaleb għal reġim ta' komponenti individwali (lamivudine u raltegravir). Jekk jogħġbok ara l-SmPC għall-komponenti individwali ta' DUTREBIS għall-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ.

Barra minn hekk, għandha tiġi eżerċitata kawtela fl-għoti flimkien ta' DUTREBIS ma' indutturi qawwija oħrajn ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

Reazzjonijiet tal-ġilda u ta' sensittività eċċessiva severi
Reazzjonijiet tal-ġilda severi, potenzjalment ta' theddida għall-ħajja ġew irrapportati f'pazjenti li jieħdu raltegravir, fil-biċċa l-kbira b'mod konkomitanti ma' prodotti mediċinali oħrajn assoċjati ma' dawn ir-reazzjonijiet. Dawn jinkludu każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolożi epidermali tossika. Ġew irrapportati wkoll reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi drabi, disfunzjoni tal-organi, inkluż insuffiċjenza epatika. Waqqaf DUTREBIS u aġenti ssuspettati oħrajn minnufih jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda jew sensittività eċċessiva (inkluż, iżda mhux limitat għal, raxx sever jew raxx akkumpanjat minn deni, telqa ġenerali, għeja, uġigħ fil-muskoli jew il-ġogi, infafet, leżjonijiet orali, konġuntivite, edema tal-wiċċ, epatite, eosinofilja, anġjoedema). L-istat kliniku li jinkludi aminotransferases tal-fwied għandu jiġi ssorveljat u għandha tinbeda terapija xierqa. Dewmien fit-twaqqif tal-kura b'DUTREBIS jew aġenti ssuspettati oħrajn wara l-bidu ta' raxx sever jista' jirriżulta f'reazzjoni ta' theddida għall-ħajja.

Raxx
Raxx seħħ aktar b'mod aktar komuni f'pazjenti li esperjenzaw il-kura li kienu qed jirċievu reġimi li fihom raltegravir + darunavir meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qed jirċievu raltegravir mingħajr darunavir jew darunavir mingħajr raltegravir (ara sezzjoni 4.8).

Lattożju
DUTREBIS pilloli miksijin b'rita fihom il-lattożju. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galattożju, defiċjenza ta' lattożju ta' Lapp jew assorbiment ħażin ta' glukożju-gallatożju m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Billi DUTREBIS fih lamivudine u raltegravir, l-interazzjonijiet kollha li ġew identifikati ma' dawn l-aġenti individwalment jistgħu jseħħu wkoll ma' DUTREBIS. Studji ta' interazzjoni ma' dawn l-aġenti twettqu biss fl-adulti.

Il-metaboliżmu ta' lamivudine ma jinvolvix CYP3A, li għalhekk aktarx ma joħloqx nuqqas ta' qbil ma' prodotti mediċinali metabolizzati b'din is-sistema (eż. PIs).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Studji *in vitro* jindikaw li raltegravir mhuwiex substrat tal-enzimi ta' ċitokromju P450 (CYP), ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew CYP3A, ma jinduċix CYP3A4 u ma jinibixxix it-trasport imwettaq b'glikoproteina-P. Abbażi ta' din id-dejta, raltegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi jew glikoproteina-P.

Lamivudine jitneħħa prinċipalment mis-sekrezzjoni attiva mill-kliewi permezz tas-sistema tat-trasport organika u ketajonika. Il-possibbiltà ta' nuqqas ta' interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra li jingħataw fl-istess ħin għandha tiġi kkunsidrata, b'mod partikolari meta r-rotta ewlenija tal-eliminazzjoni tkun is-sekrezzjoni attiva mill-kliewi permezz tas-sistema tat-trasport organika u ketajonika ta' trasport eż. trimethoprim. Prodotti mediċinali oħrajn (eż. ranitidine, cimetidine) jitneħħew biss parzjalment b'dan il-mekkaniżmu u wrew li ma għandhomx interazzjoni ma' lamivudine. L-NRTIs (eż. didanosine, zidovudine) ma jitneħħewx b' dan il-mekkaniżmu u x'aktarx ma jkunx hemm interazzjonijiet ma' lamivudine.

Abbażi ta' studji *in vitro* u *in vivo*, raltegravir jitneħħa prinċipalment permezz ta' metaboliżmu minn ġo mogħdija ta' glukuronidazzjoni mwettqa minn UGT1A1.

Għalkemm studji *in vitro* jindikaw li raltegravir mhuwiex inibitur tal-glucuronosyltransferases UPD(UGTs) 1A1 u 2B7, studju kliniku wieħed issuġġerixxa li tista' sseħħ xi inibizzjoni ta' UGT1A1 *in vivo* abbażi tal-effetti osservati fuq bilirubin glucuronidation. Madankollu, minħabba li d-daqs tal-effett mhuwiex probabbli li jirriżulta f'interazzjonijiet importanti bejn il-mediċini.

Ġiet osservata varjabbiltà konsiderevoli bejn persuni differenti u fl-istess persuna fil-farmakokinetika ta' raltegravir. L-informazzjoni li ġejja dwar l-interazzjoni tal-mediċina hija bbażata fuq valuri Medji Ġeometriċi; l-effett għall-pazjent individwali ma jistax jitbassar b'mod preċiż.

Fi studju ta' interazzjoni tal-mediċini b'DUTREBIS u etravirine, ma kien hemm ebda interazzjoni klinikament sinifikanti tal-mediċini bejn raltegravir u etravirine, fir-rigward ta' raltegravir. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'dawn il-pazjenti meta dawn l-aġenti jingħataw flimkien.

L-għoti ta' 160 mg/800 mg trimethoprim/sulphamethoxazole jirriżulta f'żieda ta' 40 % fl-espożizzjoni ta' lamivudine, minħabba l-komponent trimethoprim; ma kienx hemm interazzjonijiet mal-komponent sulphamethoxazole. Madankollu, sakemm il-pazjent ma jkollux indeboliment renali, ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-dożaġġ ta' DUTREBIS (ara sezzjoni 4.2). Lamivudine m'għandu ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' trimetoprim jew ta' sulfamethoxazole. Meta tinħass il-ħtieġa ta' għoti konkomitanti ta' DUTREBIS, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati klinikament. L-għoti flimkien ta' DUTREBIS ma' dożi qawwija ta' co-trimoxazole għall-kura tal-pnewmonja*Pneumocystis carinii* (PCP) u tossoplażmożi għandu jiġi evitat.

Żieda żgħira f'C_{max} (28 %) ġiet osservata meta zidovudine ngħata ma' lamivudine, madankollu l-espożizzjoni ġenerali (AUC) ma tinbidilx b'mod sinifikanti. Zidovudine ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' lamivudine (ara sezzjoni 5.2).

In vitro lamivudine jinibixxi l-fosforilazzjoni intraċellulari ta' cladribine u jwassal għal riskju potenzjali ta' telf ta' effikaċja ta' cladribine fil-każ ta' kombinazzjoni fl-iffissar kliniku. Xi sejbiet kliniċi jappoġġjaw ukoll interazzjoni possibbli bejn lamivudine u cladribine. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' DUTREBIS ma' cladribine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji ta' interazzjoni, raltegravir ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' etravirine, maraviroc, tenofovir, kontraċettivi ormonali, methadone, midazolam, jew boceprevir.

F'xi studji, l-għoti flimkien ta' raltegravir ma' darunavir irriżulta fi tnaqqis żgħir fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' darunavir; il-mekkaniżmu għal dan l-effett mhuwiex magħruf. Madankollu, l-effett ta' raltegravir fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' darunavir ma jidhirx li huma klinikament sinifikanti.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

DUTREBIS m'għandux jintuża meta jingħata flimkien ma' rifampicin. Rifampicin inaqqas il-livelli fil-plażma ta' raltegravir; l-impatt fuq l-effikaċja ta' raltegravir mhuwiex magħruf. Madankollu, jekk l-għoti flimkien ma' rifampicin ma jistax jiġi evitat, DUTREBIS jista' jinqaleb għal reġim ta' komponenti individwali (lamivudine u raltegravir). Jekk jogħġbok ara l-SmPC għall-komponenti individwali ta' DUTREBIS għall-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ. Peress li raltegravir huwa metabolizzat prinċipalment permezz ta' UGT1A1, għandha tiġi eżerċitata kawtela fl-għoti flimkien ta' DUTREBIS ma' indutturi qawwija oħra ta' UGT1A1. L-impatt ta' indutturi qawwija oħrajn ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċini, bħal phenytoin u phenobarbital, fuq UGT1A1 mhuwiex magħruf. Indutturi inqas qawwija (eż., efavirenz, nevirapine, rifabutin, glukocortikojdi, St. John's wort, pioglitazone) jistgħu jintużaw ma' DUTREBIS.

L-għoti flimkien ta' DUTREBIS ma' prodotti mediċinali oħrajn, magħrufin li huma inibituri qawwija ta' UGT1A1 (eż., atazanavir) jistgħu jżidu l-livelli fil-plażma ta' raltegravir. Inibituri UGT1A1 inqas qawwija (eż. indinavir, saquinavir) jistgħu wkoll iżidu l-livelli fil-plażma ta' raltegravir, imma fuq firxa inqas meta mqabbla ma' atazanavir. Barra minn hekk, tenofovir jista' jżid il-livelli ta' raltegravir fil-plażma, madankollu, il-mekkaniżmu għal dan l-effett mhuwiex magħruf (ara Tabella 1). Mill-istudji kliniċi, proporzjon kbir tal-pazjenti użaw atazanavir u/jew tenofovir, żewġ aġenti li jirriżultaw f'żidiet fil-livelli fil-plażma ta' raltegavir, fir-reġimi ta' sfond ottimizzati. Il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti li użaw atazanavir u/jew tenofovir kien ġeneralment simili għall-profil tas-sigurtà ta' pazjenti li ma użawx dawn l-aġenti. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' DUTREBIS.

L-għoti flimkien ta' DUTREBIS ma' antaċidi li fihom katjoni tal-metalli divalenti jista' jnaqqas l-assorbiment ta' raltegravir minn kelazzjoni, li jirriżulta fi tnaqqis ta' livelli fil-plażma ta' raltegravir. It-teħid ta' antaċidi tal-aluminju u l-manjeżju fi żmien 6 sigħat mill-għoti ta' raltegravir naqqas b'mod sinifikanti l-livelli fil-plażma ta' raltegravir. Għalhekk, l-għoti flimkien ta' DUTREBIS ma' antaċidi tal-aluminju u l-manjeżju mhuwiex rakkomandat. L-għoti flimkien ta' raltegravir ma' antaċidu tal-karbunat tal-kalċju naqqas il-livelli fil-plażma ta' raltegravir; madankollu, din l-interazzjoni mhijiex ikkunsidrata klinikament sinifikanti. Għalhekk, meta DUTREBIS jingħata flimkien ma' antaċidi li fihom il-karbunat tal-kalċju, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

L-għoti flimkien ta' DUTREBIS ma' aġenti oħrajn li jżidu l-pH gastriku (eż. omeprazole u famotidine) jista' jżid ir-rata tal-assorbiment ta' raltegravir u jirriżulta f'żieda fil-livelli fil-plażma ta' raltegravir (ara Tabella 1). Il-profili tas-sigurtà fis-sottogrupp ta' pazjenti fl-istudji ta' Fażi III li jieħdu inibituri ta' proton pump jew antagonisti H2 kienu paragunabbli ma' dawk li ma kinux qegħdin jieħdu dawn l-antaċidi. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' DUTREBIS bl-użu tal-inibituri ta' proton pump jew l-antagonisti H2.

L-interazzjonijiet bejn il-komponenti ta' DUTREBIS u l-prodotti mediċinali mogħtija flimkien huma elenkati fit-Tabella 1 ta' hawn taħt.

Tabella 1
Dejta dwar l-Interazzjoni Farmakokinetika bejn il-Komponenti Individwali ta' Dutrebis u Prodotti Mediċinali Oħra

Prodotti mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	**Interazzjoni** (mekkaniżmu, jekk ikun magħruf)	**Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti flimkien ma' DUTREBIS**
ANTIRETROVIRALI		
Inibituri ta' protease (PI)		
atazanavir /ritonavir /raltegravir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C_{12hr} ↑ 77 % raltegravir C_{max} ↑ 24 % (inibizzjoni ta' UGT1A1)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal DUTREBIS.
atazanavir /ritonavir /lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodotti mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	**Interazzjoni** (mekkaniżmu, jekk ikun magħruf)	**Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti flimkien ma' DUTREBIS**
tipranavir /ritonavir /raltegravir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C_{12hr} ↓ 55 % raltegravir C_{max} ↓ 18 % (induzzjoni ta' UGT1A1)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal DUTREBIS.
tipranavir /ritonavir /lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	
Inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs)		
efavirenz /raltegravir (raltegravir 400 mg Doża Waħda)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C_{12hr} ↓ 21 % raltegravir C_{max} ↓ 36 % (induzzjoni ta' UGT1A1)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal DUTREBIS.
efavirenz /lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	
etravirine /raltegravir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C_{12hr} ↓ 34 % raltegravir C_{max} ↓ 11 % (induzzjoni ta' UGT1A1) etravirine AUC ↑ 10 % etravirine C_{12hr} ↑ 17 % etravirine C_{max} ↑ 4 %	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal DUTREBIS jew etravirine.
etravirine /DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamivudine/300 mg raltegravir)	raltegravir AUC ↑ 8 % raltegravir C_{max} ↑ 20 % raltegravir C_{12hr} ↓ 14 %	
Inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs)		
emtricitabine	DDI mhux studjat	DUTREBIS mhuwiex rakkomandat għall-użu flimkien ma' prodotti li fihom emtricitabine, peress li kemm lamivudine (f'DUTREBIS) kif ukoll emtricitabine huma analogi ta' cytidine (jiġifieri riskju għal interazzjonijiet intraċellulari) (ara sezzjoni 4.4).
tenofovir /raltegravir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C_{12hr} ↑ 3 % raltegravir C_{max} ↑ 64 % (mekkaniżmu ta' interazzjoni magħruf) tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C_{24hr} ↓ 13 % tenofovir C_{max} ↓ 23 %	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal DUTREBIS jew tenofovir disoproxil fumarate.
tenofovir /lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodotti mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	**Interazzjoni** (mekkaniżmu, jekk ikun magħruf)	**Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti flimkien ma' DUTREBIS**
zidovudine /lamivudine	lamivudine PK ↔ zidovudine Cmax ↑ 28 % zidovudine AUC ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal DUTREBIS jew zidovudine.
zidovudine /raltegravir	L-interazzjoni ma ġietx studjata	
cladribine /raltegravir	L-interazzjoni ma ġietx studjata	L-użu konkomitanti ta' DUTREBIS ma' cladribine mhuwiex rakkomandat.
cladribine /lamivudine	Interazzjoni possibbli bejn lamivudine u cladribine minħabba l-inibizzjoni ta' fosforilazzjoni intraċellulari ta' cladribine minn lamivudine.	
Inibituri ta' CCR5		
maraviroc /raltegravir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C_{12hr} ↓ 28 % raltegravir C_{max} ↓ 33 % (mekkaniżmu ta' interazzjoni magħruf) maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C_{12hr} ↓ 10 % maraviroc C_{max} ↓ 21 %	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal DUTREBIS jew maraviroc.
maraviroc /lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	
ANTIVIRALI HCV		
Inibituri ta' protease NS3/4A (PI)		
boceprevir /raltegravir (raltegravir 400 mg Doża Waħda)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C_{12hr} ↓ 25 % raltegravir C_{max} ↑ 11 % boceprevir AUC ↓ 2 % boceprevir C_{8hr} ↓ 26 % boceprevir C_{max} ↓ 4 % (mekkaniżmu ta' interazzjoni magħruf)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal DUTREBIS jew boceprevir.
boceprevir /lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	
Antimikrobiċi		
Antimikobatterjali		
rifampicin /raltegravir (raltegravir 400 mg Doża Waħda)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C_{12hr} ↓ 61 % raltegravir C_{max} ↓ 38 % (induzzjoni ta' UGT1A1)	L-għoti flimkien ta' rifampicin ma' DUTREBIS mhuwiex rakkomandat. Jekk l-għoti flimkien ma' rifampicin ma jistax jiġi

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodotti mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Interazzjoni (mekkaniżmu, jekk ikun magħruf)	Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti flimkien ma' DUTREBIS
rifampicin /lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	evitat, DUTREBIS jista' jinqaleb għal reġim tal-komponenti individwali (lamivudine u raltegravir). Jekk jogħġbok ara l-SmPC għall-komponenti individwali ta' DUTREBIS għall-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ (ara sezzjoni 4.4).
trimethoprim /sulfamethoxazole /raltegravir	L-interazzjoni ma ġietx studjata	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża ta' DUTREBIS jew trimethoprim /sulfamethoxazole, sakemm il-pazjent ma jkollux indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). L-għoti flimkien ta' DUTREBIS ma' dożi qawwija ta' co-trimoxazole għall-kura tal-pnewmonja*Pneumocystis carinii* (PCP) u tossoplażmożi għandu jiġi evitat.
trimethoprim /sulfamethoxazole /lamivudine	lamivudine AUC ↑40 % trimethoprim PK ↔ sulfamethoxazole PK ↔	
SEDATTIV		
midazolam /raltegravir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C_{max} ↑ 3 %	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal DUTREBIS jew midazolam. Dawn ir-riżultati jindikaw li raltegravir mhuwiex induttur jew inibitur ta' CYP3A4, u għalhekk raltegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' CYP3A4.
midazolam /lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodotti mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	**Interazzjoni** (mekkaniżmu, jekk ikun magħruf)	**Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti flimkien ma' DUTREBIS**
ANTAĊIDI TAL-KAZZJONI TAL-METALL		
hydroxide tal-aluminju u tal-manjeżju antacid /raltegravir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC $\downarrow$ 49 % raltegravir $C_{12\ hr}$ $\downarrow$ 63 % raltegravir C_{max} $\downarrow$ 44 % <u>sagħtejn qabel raltegravir</u> raltegravir AUC $\downarrow$ 51 % raltegravir $C_{12\ hr}$ $\downarrow$ 56 % raltegravir C_{max} $\downarrow$ 51 % <u>sagħtejn wara raltegravir</u> raltegravir AUC $\downarrow$ 30 % raltegravir $C_{12\ hr}$ $\downarrow$ 57 % raltegravir C_{max} $\downarrow$ 24 % <u>6 sigħat qabel raltegravir</u> raltegravir AUC $\downarrow$ 13 % raltegravir $C_{12\ hr}$ $\downarrow$ 50 % raltegravir C_{max} $\downarrow$ 10 % <u>6 sigħat wara raltegravir</u> raltegravir AUC $\downarrow$ 11 % raltegravir $C_{12\ hr}$ $\downarrow$ 49 % raltegravir C_{max} $\downarrow$ 10 % (kelazzjoni ta' kazzjonijiet tal-metall)	Aluminju u manjeżju li fihom antaċidi jnaqqsu l-livelli fil-plażma ta' raltegravir. L-għoti flimkien ta' DUTREBIS ma' aluminju u/jew manjeżju li fih l-antaċidi mhuwiex rakkomandat.
antaċidu tal-hydroxide tal-aluminju u tal-manjeżju /lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	
karbonat tal-kalċju antacid /raltegravir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC $\downarrow$ 55 % raltegravir $C_{12\ hr}$ $\downarrow$ 32 % raltegravir C_{max} $\downarrow$ 52 % (kelazzjoni ta' kazzjonijiet tal-metall)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal DUTREBIS.
Antaċid karbonat tal-kalċju /lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	
IMBLOKKATURI H2 U INIBITURI TAL-PROTON-PUMP		
omeprazole /raltegravir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC $\uparrow$ 37 % raltegravir $C_{12\ hr}$ $\uparrow$ 24 % raltegravir C_{max} $\uparrow$ 51 % (żieda fis-solubbiltà)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal DUTREBIS.
omeprazole /lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodotti mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Interazzjoni (mekkaniżmu, jekk ikun magħruf)	Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti flimkien ma' DUTREBIS
famotidine /raltegravir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir $C_{12\ hr}$ ↑ 6 % raltegravir C_{max} ↑ 60 % (żieda fis-solubbiltà)	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal DUTREBIS.
famotidine /lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	
KONTRAĊETTIVI ORMONALI		
Ethinyl Estradiol Norelgestromin /raltegravir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	Ethinyl Estradiol AUC ↓ 2 % Ethinyl Estradiol C_{max} ↑ 6 % Norelgestromin AUC ↑ 14 % Norelgestromin C_{max} ↑ 29 %	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal DUTREBIS jew il-kontraċettivi ormonali (ibbażati fuq l-estroġenu u/jew progesteron).
Ethinyl Estradiol Norelgestromin /lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	
ANALĠESIĊI TAL-OPJOJDI		
methadone /raltegravir (raltegravir 400 mg Darbtejn Kuljum)	methadone AUC ↔ methadone C_{max} ↔	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal DUTREBIS jew methadone.
methadone /lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Tqala
DUTREBIS m'għandux jintuża waqt it-tqala.

M'hemm ebda dejta mill-użu ta' raltegravir f'nisa tqal; madankollu, ammont kbir ta' dejta dwar nisa tqal li ngħataw lamivudine (aktar minn 1,000 eżitu espost) ma jindika ebda tossiċità malformattiva. Studji b'raltegravir fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies.

Għal pazjenti ko-infettati bl-epatite li qegħdin jiġu kkurati b'DUTREBIS u li sussegwentement jinqabdu tqal, għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-possibbiltà ta' rikorrenza ta' epatite meta jwaqqfu DUTREBIS.

Disfunzjoni mitokondrijali
Kemm *in vivo* kif ukoll *in vitro* deher li l-inibituri ta' nucleoside u nucleotide reverse transcriptase jikkaġunaw gradi varjabbli ta' ħsara mitokondrijali. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni mitokondrijali fi trabi esposti *in utero* u/jew wara t-twelid għal inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase (ara sezzjoni 4.4).

Reġistru ta' Tqala Antiretrovirali
Reġistru ta' Tqala Antiretrovirali ġie stabbilit biex jissorvelja r-riżultati materni-fetali f'pazjenti li aċċidentalment ingħataw DUTREBIS waqt it tqala. It-tobba huma mħeġġa sabiex jirreġistraw lill-pazjenti f'dan ir-reġistru.

Bħala regola ġenerali, meta jiġi deċiż li jintużaw aġenti antiretrovirali għall-kura ta' infezzjoni tal-HIV f'nisa tqal u konsegwentement għat-tnaqqis tar-riskju ta' trażmissjoni vertikali tal-HIV lit-tarbija tat-twelid, għandha titqies id-dejta dwar l-annimali kif ukoll l-esperjenza klinika f'nisa tqal sabiex tiġi kkaratterizzata s-sigurtà għall-fetu.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Treddigħ
It-treddigħ mhuwiex irrakkomandat waqt it-teħid ta' DUTREBIS. Bħala regola ġenerali, huwa rrakkomandat li ommijiet infettati bl-HIV m'għandhomx ireddgħu lit-trabi tagħhom biex b'hekk jevitaw li jgħaddu l-HIV.

Wara li ttieħed mill-ħalq lamivudine ġie eliminat fil-ħalib tas-sider f'konċentrazzjonijiet simili għal dawk li kien hemm fis-serum.

Mhux magħruf jekk raltegravir huwiex eliminat fil-ħalib tal-bniedem. Madankollu, raltegravir huwa eliminat fil-ħalib ta' firien li qegħdin ireddgħu. Fil-firien, f'doża materna ta' 600 mg/kg/jum, il-konċentrazzjoniet medji tas-sustanza attiva fil-ħalib kienu madwar 3 darbiet akbar milli fil-plażma materna.

Fertilità
Mhija disponibbli ebda dejta tal-bnedmin dwar l-effett ta' DUTREBIS fuq il-fertilità. Ma ġie osservat ebda effett fuq il-fertilità fil-firien irġiel u nisa f'dożi ta' raltegravir sa 600 mg/kg/jum li rriżultaw f'espożizzjoni 3 darbiet aktar mill-espożizzjoni fid-doża rakkomandata tal-bniedem.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Madankollu, ġie rrapportat sturdament f'xi pazjenti waqt kura b'reġimi li fihom raltegravir, li jista' jinfluwenza l-ħila ta' xi wħud mill-pazjenti biex isuqu u jħaddmu magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà
Ma twettqux studji kliniċi b'mod speċifiku b'DUTREBIS fil-pazjenti. Il-profil tas-sigurtà ta' DUTREBIS huwa bbażat fuq id-dejta tas-sigurtà minn komponenti individwali ta' DUTREBIS (lamivudine u raltegravir).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni rrapportati matul il-kura b'lamivudine huma uġigħ ta' ras, dardir, telqa, għeja, sinjali u sintomi nażali, dijarea u sogħla. L-iżjed effett mhux mixtieq li ġie rappurtat waqt il-kura b'raltegravir kienu uġigħ ta' ras u dardir.

Ġew irrapportati każijiet ta' aċidożi lattika, xi drabi fatali, ġeneralment assoċjati ma' epatomegalija severa u steatożi tal-fwied, bl-użu ta' analogi tan-nukleosidi (ara sezzjoni 4.4).

Kanċers kienu rrapportati f'pazjenti li ħadu l-kura u f'pazjenti li ma ħadux il-kura li bdew raltegravir flimkien ma' aġenti antiretrovirali oħra. It-tipi u r-rati ta' kanċers speċifiċi kienu dawk mistennija f'popolazzjoni immunodefiċjenti bil-bosta. Ir-riskju li jiġi żviluppat kanċer f'dawn l-istudji kien simili fil-gruppi li jirċievu raltegravir u fil-gruppi li jirċievu komparaturi.

Anormalitajiet tal-laboratorju ta' grad 2-4 tal-kinase tal-kreatina ġew osservati f'individwi kkurati b'raltegravir. Ġew irrapportati mijopatija u rabdomijoliżi. Uża DUTREBIS b'attenzjoni f'pazjenti li kellhom mijopatija jew rabdomijaliżi fil-passat jew li għandhom xi predispożizzjonijiet inkluż prodotti mediċinali assoċjati ma' dawn il-kundizzjonijiet (ara sezzjoni 4.4).

CART ġiet assoċjata mar-ridistribuzzjoni ta' xaħam fid-demm (lipodistrofija) f'pazjenti b'HIV, inkluż it-telf ta' xaħam taħt il-ġilda periferali u tal-wiċċ, xaħam intra-addominali u vixxerali, ipertrofija tas-sider u akkumulazzjoni tax-xaħam dorsoċervikali (ħotba tal-buflu).

CART ġiet assoċjata ma' anormalitjiet metaboliċi bħal ipertrigliċeridimja, iperkolesterolimja, reżistenza għall-insulina, iperigliċemija u iperlaktejtimja (ara sezzjoni 4.4).

Ġew irrapportati każijiet ta' osteonekrożi, b'mod partikolari f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ġeneralment magħrufa, b'marda tal-HIV avvanzata jew espożizzjoni fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' din mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali li mgħadux awtorizzat

F’pazjenti infettati bl-HIV b’defiċjenza immunitarja severa meta tinbeda s-CART, jista’ jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet asintomatiċi jew opportunistiċi residwali. Ġew irrapportati wkoll li seħħew disturbi tas-sistema awtoimmunitarja (bħall-marda ta’ Graves) fir-reattivazzjoni tal-immunità; madankollu, iż-żmien irrapportat għall-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Lista tabulata ta’ reazzjonijiet avversi
Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrapportati matul it-terapija għal marda tal-HIV b’lamivudine u/jew raltegravir (waħdu jew flimkien ma’ ART oħra).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati fl-istudji kliniċi u fl-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati hawn taħt, skont is-sistema tal-ġisem, il-klassi tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000).

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Lamivudine u/jew Raltegravir (waħdu jew flimkien ma’ ART ieħor)*
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	mhux komuni	ħerpes ġenitali, follikulite, gastroenterite, herpes simplex, infezzjoni bil-virus tal-ħerpes, herpes zoster, influwenza, axxessi tal-glandoli limfatiċi, molluscum contagiosum, nażofarinġite, infezzjoni fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorju
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inkluż ċisti u polipi)	mhux komuni	papilloma tal-ġilda
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	mhux komuni	anemija ta’ defiċjenza tal-ħadid, uġigħ fil-glandoli limfatiċi, limfadenopatija, newtropenja u anemija (it-tnejn kultant qawwija), trombocitopenja
	rari ħafna	aplasija pura taċ-ċelloli ħomor
Disturbi fis-sistema immunitarjanitarja	mhux komuni	sindromu tar-rikostituzzjoni immunitarja, sensittività eċċessiva għall-mediċina, sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	komuni	nuqqas ta’ aptit
	mhux komuni	cachexia, dijabete mellitus, dislipidemija, iperkolesterolimja, ipergliċemija, iperlipidimja, iperfaġja, żieda fl-aptit, polidipsja, disturb tax-xaħam fil-ġisem
Disturbi psikjatriċi	komuni	ħolm stramb, nuqqas ta’ rqad, inkubi, imġiba anormali, depressjoni
	mhux komuni	disturb mentali, tentattiv ta’ suwiċidju, ansjetà, stat konfużjonali, burdata depressa, depressjoni maġġuri, insomnja medjana, tibdil fil-burdata, attakk ta’ paniku, disturbi fl-irqad, ħsibijiet suwiċidali, imġiba suwiċidali (b’mod partikolari f’pazjenti bi storja preċedenti ta’ mard psikjatriku)
Disturbi fis-sistema nervuża	komuni	sturdament, uġigħ ta’ ras, iperattività psikomotorili
	mhux komuni	amnesija, sindromu ta’ carpal mina, disturb konjittiv, disturbi fl-attenzjoni, sturdament kif tiċċaqlaq, disgewżja, ipersomnja, ipoestesija, letarġija, indeboliment tal-memorja, emigranja, newropatija periferali, parestesija, ħedla, uġigħ ta’ ras b’tensjoni, rogħda, irqad ta’ kwalità ħażina

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Lamivudine u/jew Raltegravir (waħdu jew flimkien ma' ART ieħor)*
Disturbi fl-għajnejn	mhux komuni	vista batuta
Disturbi fil-widnejn u s-sistema labirintika	komuni	vertigo
	mhux komuni	tinnite
Disturbi fil-qalb	mhux komuni	palpitazzjonijiet, bradikardija tas-sinus, ekstrasistoli ventrikulari
Disturbi vaskulari	mhux komuni	fwawar ta' sħana, pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	komuni	sogħla, konġestjoni fl-imnieħer
	mhux komuni	disfonja, epistassi
Disturbi gastrointestinali	komuni	nefħa fl-addome, dijarea, gass, dardir, rimettar, dispepsja, uġigħ addominali jew bugħawwieġ
	mhux komuni	gastrite, skumdità addominali, uġigħ addominali fin-naħa ta' fuq, tenerezza fl-addome, skumdità anorettali, stitikezza, ħalq xott, skumdità epigastriku, duwodenite erożiva, tifwiq, mard ta' rifluss gastroosofogali, ġinġivite, glossite, odinofaġja, pankreatite, ulċera peptika, emorraġija rettali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	mhux komuni	epatite, stejatożi epatika, epatite alkoħolika, insuffiċjenza epatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	komuni	raxx, alopeċja
	mhux komuni	akne, akneiforme ta' dermatite, ġilda xotta, eritema, ħela tal-wiċċ, iperidrożi, lipoatrofija, lipodistrofija miksuba, lipoipertrofija, għaraq bil-lejl, prurigo, ħakk, ħakk ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx pruritiku, ferita fil-ġilda, urtikarja, kseroderma, sindromu ta' Stevens Johnson, raxx mill-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS)
	rari	anġjodema
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	komuni	artralġija, disturbi fil-muskoli
	mhux komuni	artrite, uġigħ fid-dahar, uġigħ fil-ġenbejn, uġigħ muskuloskeletali, mijalġja, uġigħ fl-għonq, osteopenija, uġigħ fl-estremitajiet, tendonite, rabdomijolżi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	mhux komuni	insuffiċjenza renali, nefrite, nefrolitijasi, nokturja, ċesta tal-kliewi, indeboliment renali, nefrite tubulointerstizjali
Disturbi fis-sistema riproduttiva u s-sider	mhux komuni	disfunzjoni erettili, ġinekomastija, sintomi tal-menopawsa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	komuni	astenja, għeja, telqa, deni
	mhux komuni	skumdità fis-sider, tertir, edema fil-wiċċ, żieda fit-tessut tax-xaħam, tħossok nervuż/a, massa submandibulari, edema periferali, uġigħ

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Lamivudine u/jew Raltegravir (waħdu jew flimkien ma' ART ieħor)*
Investigazzjonijiet	komuni	limfoċiti atipiċi, elevazzjonijiet fl-enzimi tal-fwied (AST, ALT), żieda fit-trigliċeridi fid-demm, żieda fil-lipase, żieda fl-amilażi pankreatika tad-demm
	mhux komuni	tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili assoluti, żieda fil-fosfati alkalini, tnaqqis tal-albumina tad-demm, żieda tal-amylase fid-demm, żieda tal-bilirubina fid-demm, żieda tal-kolesterol fid-demm, żieda tal-kreatinina fid-demm, żieda tal-glokożju fid-demm, żieda tan-nitroġenu fl-urea fid-demm, żieda tal-phosphokinase fil-kreatina, żieda tal-glukożju fid-demm waqt is-sawm, glukożju fl-awrina preżenti, żieda fil-lipoproteina ta' densità għolja, żieda fir-ratio internazzjonali normalizzat, żieda fil-lipoproteina ta' densità baxxa, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, pożittiv għal ċelloli homor tad-demm fl-awrina, żieda fiċ-ċirkonferenza tal-qadd, żieda fil-piż, tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demm
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet proċedurali	mhux komuni	doża eċċessiva aċċidentali
*Id-dejta dwar ir-reazzjonijiet avversi ngabret abbażi ta' kull komponent individwali ta' DUTREBIS.		

<u>Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula</u>
Għal kull waħda mir-reazzjonijiet avversi kliniċi li ġejjin għal raltegravir, kien hemm tal-inqas okkorrenza serja waħda: ħerpes ġenitali, anemija, sindromu tar-rikostituzzjoni immunitarja, depressjoni, disturb mentali, tentattiv ta' suwiċidju, gastrite, epatite, insuffiċjenza renali, doża eċċessiva aċċidentali.

Fi studji kliniċi ta' pazjenti li esperjenzaw il-kura li jirċievu raltegravir, raxx, irrispettivament mill-kawżalità, kien aktar osservat b'mod aktar komuni b'reġimi li fihom raltegravir u darunavir meta mqabbel ma' dawk li fihom raltegravir mingħajr darunavir jew darunavir mingħajr raltegravir. Ir-raxx ikkunsidrat mill-investigatur bħala relatat mal-mediċina seħħ f'rati simili. Ir-rati aġġustati għall-espożizzjoni tar-raxx (il-kawżalità kollha) kienu 10.9, 4.2, u 3.8 f'kull 100 sena tal-pazjent (PYR), rispettivament; u tar-raxx relatat mal-mediċina kienu 2.4, 1.1 u 2.3 f'kull 100 PYR, rispettivament. Ir-raxxijiet osservati fi studji kliniċi kienu minn ħfief sa moderati fis-severità u ma rriżultawx fi twaqqif tat-terapija (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B u/jew l-epatite Ċ
Fi studji ta' Fażi III b'raltegravir, il-pazjenti li esperjenzaw il-kura (N = 114/699 jew 16 %; HBV = 6 %, HCV = 9 %, HBV+HCV = 1 %) u l-pazjenti li ma esperjenzawx il-kura (N =34/563 jew 6 %; HBV=4 %, HCV=2 %, HBV+HCV=0.2 %) b'infezzjoni tal-epatite B u/jew l-epatite Ċ attiva kronika (iżda mhux akuta) tħallew jirreġistaw sakemm it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied tal-linja bażi ma taqbżux b'5 darbiet l-ogħla limitu tan-normal. B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà ta' raltegravir f'pazjenti bil-ko-infezzjoni tal-virus tal-epatite B u/jew l-epatite Ċ kien simili għal dak f'pazjenti mingħajr il-ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew l-epatite Ċ, għalkemm ir-rati ta' anormalitajiet AST u ALT kienu kemxejn ogħla fis-sottogrupp bil-ko-infezzjoni tal-epatite B u/jew l-epatite C għaż-żewġ gruppi ta' kura. F'Ġimgħa 96, f'pazjenti li għaddew minn kura, anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 2 jew ogħla li jirrappreżentaw Grad agħar mil-linja bażi ta' AST, ALT jew bilirubin totali, seħħew f'29 %, 34 % u 13 %, rispettivamment, tal-individwi ko-infettati kkurati b'raltegravir meta mqabbel ma' 11 %, 10 % u 9 % tal-individwi l-oħrajn kollha kkurati b'raltegravir. F'240 ġimgħa, f'pazjenti li ma esperjenzawx il-kura, anormalitajiet tal-laboratorju ta' Grad 2 jew ogħla li jirrappreżentaw Grad agħar mil-linja bażi ta' AST, ALT jew bilirubin totali, seħħew f'22 %, 44 % u 17 %, rispettivamment, tal-individwi ko-infettati kkurati b'raltegravir meta mqabbel ma' 13 %, 13 % u 5 % tal-individwi l-oħrajn kollha kkurati b'raltegravir.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati permezz ta' sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq ta' raltegravir: tromboċitopenja, ħsibijiet ta' suwiċidju, imġiba suwiċidali (b'mod partikolari f'pazjenti bi storja medika preċedenti ta' mard psikjatriku), insuffiċjenza epatika, sindromu ta' Stevens Johnson, raxx mill-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS), rabdomijolosi.

Popolazzjoni pedjatrika
DUTREBIS ma għandux jintuża fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin jew f'pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg minħabba rekwiżiti ta' dożaġġ ibbażati fuq il-piż f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Raltegravir ġie studjat f'126 tifel/tifla u adolexxenti infettati bl-HIV-1 li esperjenzaw kura antiretrovirali li għandhom bejn 2 u 18-il sena, flimkien ma' aġenti antiretrovirali oħrajn f'IMPAACT P1066 (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Minn 126 pazjent, 96 irċevew id-doża rakkomandata ta' raltegravir.

F'dawn is-96 tifel/tifla u adolexxenti, il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi relatati mal-mediċina sal-Ġimgħa 48 kienu paragunabbli ma' dawk osservati fl-adulti.

Pazjent pedjatriku partikolari esperjenza reazzjonijiet avversi kliniċi relatati mal-mediċina ta' iperattività psikomotorja ta' Grad 3, imġiba stramba u insomnja; pazjent partikolari esperjenza raxx allerġiku serju relatat mal-mediċina ta' Grad 2.

Pazjent partikolari esperjenza anormalitajiet tal-laboratorju relatati mal-mediċina, AST ta' Grad 4 u ALT ta' Grad 3, li kienu kkunsidrati serji.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Għoti ta' lamivudine f'livelli ta' dożi għoljin ħafna fi studji ta' annimali akuti ma rriżultax f'xi tossiċità tal-organi. Teżisti dejta limitata dwar il-konsegwenzi akuti mit-teħid ta' dożi eċċessivi mill-bniedem. Ma seħħet ebda fatalità, u l-pazjenti rkupraw. Ma ġie identifikat ebda sinjal jew sintomu speċifiku wara doża eċċessiva bħal din.

Fl-eventwalità ta' teħid ta' doża eċċessiva, huwa raġonevoli li jintużaw miżuri standard ta' appoġġ, eż., it-tneħħija ta' materjal mhux assorbit minn ġol-passaġġ gastrointestinali, l-użu ta' monitoraġġ kliniku (inkluż il-kisba ta' elettrokardjogramma), u bidu ta' terapija ta' appoġġ jekk ikun meħtieġ.

Peress li lamivudine huwa dijalizzabbli, tista' tintuża emodijalisi kontinwa fil-kura ta' doża eċċessiva, għalkemm din ma ġietx studjata.

Mhijiex disponibbli l-ebda informazzjoni speċifika dwar il-kura ta' doża eċċessiva b'raltegravir.

Għandu jiġi kkunsidrat li raltegravir huwa ppreżentat għall-użu kliniku bħala l-melħ tal-potassju. Għadu mhux magħruf kemm raltegravir huwa dijalizzabbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għall-użu sistemiku; antivirali għall-kura ta' infezzjonijiet, kombinazzjonijiet bl-HIV, kodiċi ATC: J05AR16

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Mekkaniżmu ta' azzjoni
Lamivudine huwa inibitur ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI) li għandu attività kontra l-virus tal-immundefiċjenza tal-bniedem (HIV) u l-virus tal-epatite B (HBV).

Raltegravir huwa inibitur tat-trasferiment tal-istrand integrase attiv kontra l-Virus tal-Immunodefiċjenza tal-Bniedem (HIV-1).

Attività antivirali *in vitro*
Dejta *in vitro* għandha t-tendenza li turi li l-kontinwazzjoni ta' lamivudine f'reġim ta' kura antiretrovirali, minkejja li l-iżvilupp ta' M184V, tista' tipprovdi attività antiretrovirali residwa (li tista' sseħħ minħabba li l-virus ma jibqax jiffunzjona sewwa). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex stabbilita.
Raltegravir f'konċentrazzjonijiet ta' 31 ± 20 nM irriżulta f'inibizzjoni ta' 95 % (IC_{95}) tar-replikazzjoni ta' HIV-1 (relatatti għal kultura infettata minn virus mhux ikkurata) f'kulturi ta' ċelloli limfojdi-T tal-bniedem infettati bil-varjant ta' HIV-1 adattat għal-linja ta' ċelloli H9IIIB. Barra minn hekk, raltegravir inibixxa r-replikazzjoni virali f'kulturi ta' ċelloli mononukleari tad-demm periferali tal-bniedem attivati b'mitoġenu li huma infettati b'diversi iżolati kliniċi primarji ta' HIV-1, inkluż iżolati minn 5 sottotipi mhux B, u iżolati reżistenti għal inibituri ta' reverse transcriptase u inibituri ta' protease. F'assaġġ ta' infezzjoni ta' ċiklu uniku, raltegravir inibixxa infezzjoni ta' 23 iżolat ta' HIV li jirrappreżentaw 5 sottotipi mhux B u 5 forom rekombinanti ċirkolati b'valuri IC50 li jvarjaw minn 5 sa 12 nM.

Reżistenza
Ir-reżistenza ta' HIV-1 għal lamivudine tinvolvi l-iżvilupp ta' bidla fl-aċidu amminiku M184V qrib is-sit attiv tar-reverse transcriptase (RT) virali. Dan il-varjant jitfaċċa kemm *in vitro* kif ukoll f'pazjenti infettati bl-HIV-1 ikkurati b'terapija antiretrovirali li fiha lamivudine. Il-mutanti M184V juru suxxettibbiltà mnaqqsa ħafna għal lamivudine u juru kapaċità replikattiva virali mnaqqsa *in vitro*. Studji *in vitro* jindikaw li iżolati tal-virus reżistenti għal zidovudine jistgħu jsiru sensittivi għal zidovudine meta fl-istess ħin jibnu reżistenza għal lamivudine. Madankollu, ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet tibqa' mhux definita sew.

Ir-reżistenza inkroċjata mogħtija minn M184V RT hija limitata fil-grupp tal-inibituri nukleosidi ta' aġenti antiretrovirali. Zidovudine u stavudine jżommu l-attivitajiet antiretrovirali tagħhom kontra l-HIV-1 reżistenti għal lamivudine. Abacavir iżomm l-attivitajiet antiretrovirali tiegħu kontra l-HIV-1 reżistenti għal lamivudine waqt li jżomm biss il-mutazzjoni M184V. Il-mutant M184V RT juri tnaqqis ta'< 4 darbiet fis-suxxettibbiltà tiegħu għal didanosine; l-importanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhix magħrufa. L-ittestjar tas-suxxettibbiltà *in vitro* ma ġiex standardizzat u r-riżultati jistgħu jvarjaw skont fatturi metodoloġiċi.

Lamivudine juri ċitotossiċità baxxa għal-limfoċiti periferali tad-demm, għal-linji ta' ċelloli stabbiliti ta' limfoċiti u monoċiti-makrofagi, u għal varjetà ta' ċelloli proġenituri tal-mudullun *in vitro*.

Il-biċċa l-kbira tal-virusijiet iżolati minn pazjenti li raltegravir ma ħadimx fuqhom kellhom livell għoli ta' reżistenza għal raltegravir li rriżultat mit-tfaċċar ta' żewġ mutazzjonijiet jew aktar. Il-biċċa l-kbira kellhom 'signature mutation' fl-aċidu amminiku 155 (N155 inbidel għal H), l-aċidu amminiku 148 (Q 148 inbidel għal H, K, jew R), jew l-aċidu amminiku 143 (Y143 inbidel għal H, C, jew R), flimkien ma' mutazzjoni waħda jew aktar addizzjonali ta' integrase (eż., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Is-'signature mutations' inaqqsu s-suxxettibbiltà virali għal raltegravir, u ż-żieda ta' mutazzjonijiet oħrajn tirriżulta f'aktar tnaqqis fis-suxxettibbiltà għal raltegravir. Fatturi li naqqsu l-probabbiltà li tiġi żviluppata reżistenza kienu jinkludu t-tagħbija virali bażika aktar baxxa u l-użu ta' aġenti antiretrovirali attivi oħrajn. Mutazzjonijiet li jagħtu reżistenza għal raltegravir ġeneralment jagħtu wkoll reżistenza għall-inibitur tat-trasferiment tal-istrand integrase ta' elvitegravir. Il-mutazzjonijiet fl-aċidu amminiku 143 jagħtu reżistenza akbar għal raltegravir milli għal elvitegravir, u l-mutazzjoni E92Q tagħti reżistenza akbar għal elvitegravir milli għal raltegravir. Il-virusijiet li jkollhom mutazzjoni fl-aċidu amminiku 148, flimkien ma' mutazzjoni waħda jew aktar reżistenti għal raltegravir, jista' wkoll ikollhom reżistenza klinikament sinifikanti għal dolutegravir.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Effikaċja klinika b'lamivudine
Fi studju kliniċi, lamivudine flimkien ma' zidovudine ntwera li jnaqqas it-tagħbija virali ta' HIV-1 u jżid l-għadd ta' celloli CD4. Dejta klinika tal-punt aħħari tindika li lamivudine flimkien ma' zidovudine, jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fir-riskju ta' avvanz tal-mard u mortalità.

Evidenza minn studji kliniċi turi li meta lamivudine u zinovudine jittieħdu flimkien, idumu aktar ma jitfaċċaw iżolati reżistenti għal zinovudine f'dawk li ma jkunux ħadu terapija antiretrovirali qabel.

Lamivudine intuża ħafna bħala komponent ta' terapija kombinata antiretrovirali ma' aġenti antiretrovirali oħrajn tal-istess klassi (NRTI) jew ta' klassijiet differenti (PI, inibituri non-nucleoside reverse transcriptase, inibituri ta' integrase).

It-terapija antiretrovirali b'aktar minn mediċina waħda li tinkludi lamivudine rriżultat li kienet effikaċi f'pazjenti naïve antiretroviralment kif ukoll f'pazjenti bil-virusijiet bil-mutazzjonijiet M184V.

Ir-relazzjoni bejn is-suxxettibbiltà *in vitro* tal-HIV għal lamivudine u r-reazzjoni klinika għal terapija li tinkludi lamivudine għadha qed tiġi investigata.

Lamivudine ma ġiex investigat speċifikament f'pazjenti bl-HIV ko-infettati bl-HBV.

Effikaċja klinika b'raltegravir
L-evidenza tal-effikaċja ta' raltegravir kienet ibbażata fuq l-analiżijiet tad-dejta ta' Ġimgħa 96 minn żewġ studji kkontrollati bi plaċebo, double-blind, randomizzati, (BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2, Protokolli 018 u 019) f'pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li għaddew minn kura antiretrovirali u l-analiżi ta' dejta ta' 240 ġimgħa minn prova b'kontroll attiv, double-blind, randomizzata, (STARTMRK, Protokoll 021) f'pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li ma għaddewx minn kura antiretrovirali.

Pazjenti adulti li esperjenzaw il-kura
BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2 (studji kkontrollati bi plaċebo, double blind, randomizzati, multi-ċentriċi,) evalwaw is-sigurtà u l-attività antiretrovirali ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum vs plaċebo f'kombinazzjoni ma' terapija ta' sfond ottimizzata (OBT), f'pazjenti infettati bl-HIV, ta' 16-il sena jew aktar, b'reżistenza ddokumentata għal tal-inqas prodott mediċinali f'kull waħda mit-3 klassijiet (NRTIs, NNRTIs, PIs) ta' terapiji antiretrovirali. Qabel ir-randomizzazzjoni, OBT intgħażlu mill-investigatur abbażi tal-istorja tal-kura preċedenti tal-pazjent, kif ukoll l-ittestjar għar-reżistenza virali ġenotipika u fenotipika tal-linja bażi.

Id-demografija tal-pazjenti (sess, età u razza) u l-karatteristiċi tal-linja bażi kienu paragunabbli bejn il-gruppi li jirċievu raltegravir 400 mg darbtejn kuljum u plaċebo. Pazjenti kellhom espożizzjoni minn qabel għal medjan ta' 12-il antiretrovirali għal medjan ta' 10 snin. Fl-OBT intuża medjan ta' 4 ARTs.

Analiżijiet ta' Ġimgħa Ġimgħa 48 u 96 tar-riżultati
Eżiti durabbli (Ġimgħa Ġimgħa 48 u 96) għal pazjenti dwar id-doża rrakkomandata b'raltegravir 400 mg darbtejn kuljum mill-istudji raggruppati BENCHMRK 1 u BENCHMRK 2 huma murija fit-Tabella 2.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tabella 2
Eżitu ta' Effikaċja fil-Ġimgħa 48 u 96

BENCHMRK 1 u 2 Raggruppati	**Ġimgħa 48**		**Ġimgħa 96**	
Parametru	**Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)**	**Plaċebo + OBT (N = 237)**	**Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)**	**Plaċebo + OBT (N = 237)**
HIV-RNA perċentwali < 400 kopja/ml (95 % CI)				
Il-pazjenti kollha†	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Karatteristika fil-Linja Bażi‡				
HIV-RNA > 100,000 kopja/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 23)
≤ 100,000 kopja/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Għadd-CD4 ≤ 50 ċellola/mm³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 ċellola/mm³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Punteġġ tas-sensittività (GSS) §				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 u aktar	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
HIV-RNA perċentwali < 50 kopja/ml (95 % CI)				
Il-pazjenti kollha†	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Karatteristika fil-Linja Bażi‡				
HIV-RNA > 100,000 kopja/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100,000 kopja/ml	73 (68, 78)	43 (34, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 ċellola/mm³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Punteġġ tas-sensittività (GSS) §				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 u aktar	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Bidla Medja fiċ-Ċelloli CD4 (95 % CI), ċelloli/mm³				
Il-pazjenti kollha‡	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Karatteristika fil-Linja Bażi‡				
HIV-RNA > 100,000 kopja/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100,000 kopja/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 ċellola/mm³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Punteġġ tas-sensittività (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 u aktar	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzat

BENCHMRK 1 u 2 Raggruppati	Ġimgħa 48		Ġimgħa 96	
Parametru	**Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)**	**Plaċebo + OBT (N = 237)**	**Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum + OBT (N = 462)**	**Plaċebo + OBT (N = 237)**

† Pazjent li ma jtemmx il-kura huwa imputazzjoni ta' falliment: il-pazjenti li waqfu qabel iż-żmien huma imputati bħala falliment minn hemm 'il quddiem. Perċentawl ta' pazjenti b'reazzjoni u intervall ta' kunfidenza (CI) assoċjata ta' 95 % huma rrapportati.

‡ Għal analiżijiet minn fatturi pronjostiċi, insuffiċjenzi viroloġiċi ġew ittrasferiti għal perċentwal < 400 u 50 kopja/ml. Għal bidliet medji fis-CD4, intuża trasferiment fil-linja bażi għal insuffiċjenzi viroloġiċi.

§ Punteġġ tas-Sensittività Ġenotipika (GSS) ġie definit bħala l-ARTs orali totali fit-terapija ta' sfond ottimizzata (OBT) li għalihom iżolat virali ta' pazjent wera sensittività ġenotipika bbażata fuq test tar-reżistenza ġenotipika. L-użu ta' enfuvirtide f'OBT f'pazjenti li ma kinux ħadu enfuvirtide qabel tqies bħala mediċina attiva waħda f'OBT. Bl-istess mod, l-użu ta' darunavir f'OBT f'pazjenti li ma ħadux darunavir qabel tqies bħala mediċina attiva waħda f'OBT.

Raltegravir laħaq risponsi viroloġiċi (permezz tal-approċċ Mhux Imlesti=Falliment) għal HIV RNA <50 kopja/ml f'61.7 % tal-pazjenti f'Ġimgħa 16 u 62.1 % f'Ġimgħa 48 u f'57.0 % f'Ġimgħa 96. Xi pazjenti esperjenzaw rikaduta virali bejn Ġimgħa 16 u Ġimgħa 96. Fatturi assoċjati ma' falliment jinkludu tagħbija virali b'linja bażi ta' riferiment għoli u OBT li ma kinitx tinkludi tal-inqas aġent attiv qawwi wieħed.

Aqleb għal raltegravir
L-istudji SWITCHMRK 1 u 2 (Protokolli 032 u 033) evalwaw pazjenti infettati bl-HIV li jirċievu terapija ta' trażżin (skrinjar għal HIV RNA < 50 kopja/ml; reġim stabbli > 3 xhur) b'lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 pilloli darbtejn kuljum flimkien tal-inqas 2 inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase u għazluhom b'mod każwali 1:1 biex ikomplu 2 pilloli ta' lopinavir (+) ritonavir darbtejn kuljum (n=174 u n=178, rispettivament) jew jibdlu l-lopinavir (+) ritonavir ma' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (n=174 u n=176, rispettivament). Il-pazjenti bi storja preċedenti jew insuffiċjenza viroloġika ma ġewx esklużi u n-numru ta' terapiji antiretrovirali preċedenti ma kienx limitat.

Dawn l-istudji ġew itterminati wara l-analiżi tal-effikaċja primarja fil-Ġimgħa 24, peress li naqsu milli juru nuqqas ta' inferjorità ta' raltegravir meta mqabbel ma' lopinavir (+) ritonavir. Fiż-żewġ studji fil-Ġimgħa 24, trażżin ta' RNA tal-HIV għal inqas minn 50 kopja/ml inżamm f'84.4 % tal-grupp ta' raltegravir meta mqabbel ma' 90.6 % tal-grupp ta' lopinavir (+) ritonavir, (Dawk li ma Temmewx=Falliment). Ara sezzjoni 4.4 dwar il-ħtieġa li jingħata raltegravir ma' aġent attiv ieħor.

Pazjenti adulti li ma esperjenzawx il-kura
STARTMRK (studju b'kontroll attiv, double-blind, randomizzat, multi-ċentriku,) evalwa s-sigurtà u l-attività antiretrovirali ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum vs. efavirenz 600 mg fil-ħin tal-irqad, flimkien ma' emtricitabine (+) tenofovir, f'pazjenti infettati bl-HIV li ma esperjenzawx il-kura b'HIV RNA > 5,000 kopja/ml. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata bil-livell ta' HIV-RNA tal-iskrinjar (≤50,000 kopja/ml; u > 50,000 kopja/ml) u minn status ta' epatite B jew Ċ (pożittiv jew negattiv).

Id-demografija tal-pazjenti (sess, età u razza) u l-karatteristiċi fil-linja bażi kienu paragunabbli bejn il-grupp li jirċievu raltegravir 400 mg darbtejn kuljum u l-grupp li jirċievi efavirenz 600 mg fil-ħin tal-irqad.

Riżultati tal-analiżijiet tat-48-ġimgħa u 240-ġimgħa
Fir-rigward tal-punt ta' tmiem tal-effikaċja primarja, il-proporzjon (%) tal-pazjenti li jilħqu HIV RNA < 50 kopja/ml fil-Ġimgħa 48 kien 241/280 (86.1 %) fil-grupp li jirċievi raltegravir u 230/281 (81.9 %) fil-grupp li jirċievi efavirenz. Id-differenza fil-kura (raltegravir-efavirenza) kienet 4.2 % b'CI assoċjat ta' 95 % ta' (-1.9, 10.3) li tistabbilixxi li raltegravir mhuwiex inferjuri għal efavirenz (valur p għal nuqqas ta' inferjorità < 0.001). Fil-Ġimgħa 240, id-differenza fil-kura (raltegravir-efavirenza) kienet 9.5 % b'CI assoċjat ta' 95 % ta' (1.7, 17.3). L-eżiti tal-Ġimgħa 48 u l-Ġimgħa 240 għall-pazjenti fuq id-doża rakkomandata ta' raltegravir 400 mg darbtejn kuljum minn STARTMRK huma murija fit-Tabella 3.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tabella 3
Eżitu tal-effikaċja fil-Ġimgħa 48 u l-Ġimgħa 240

Studju STARTMRK	**Ġimgħa 48**		**Ġimgħa 240**	
Parametru	**Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)**	**Efavirenz 600 mg fil-ħin tal-irqad (N = 282)**	**Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (N = 281)**	**Efavirenz 600 mg fil-ħin tal-irqad (N = 282)**
HIV-RNA perċentwali < 50 kopja/ml (95 % CI)				
Il-pazjenti kollha[†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Karatteristika fil-Linja Bażi[‡]				
HIV-RNA > 100,000 kopja/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100,000 kopja/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm^3	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm^3	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 ċellola/mm^3	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60, 51, 68
Klad Virali tas-Sottotip B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Mhux Klad B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Bidla Medja fiċ-Ċelloli CD4 (95 % CI), ċelloli/mm^3				
Il-pazjenti kollha[‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Karatteristika fil-Linja Bażi[‡]				
HIV-RNA > 100,000 kopja/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100,000 kopja/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Għadd ta' CD4 ≤ 50 ċellola/mm^3	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 u ≤ 200 ċellola/mm^3	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 ċellola/mm^3	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Klad Virali tas-Sottotip B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Mhux Klad B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Pazjenti li ma jtemmx il-kura huwa imputazzjoni ta' falliment: il-pazjenti li waqfu qabel iż-żmien huma imputati bħala falliment minn hemm 'il quddiem. Perċentawl ta' pazjenti b'reazzjoni u intervall ta' fiduċja (CI) assoċjata ta' 95 % huma rapportati.
[‡] Għal analiżijiet minn fatturi pronjostiċi, insuffiċjenzi viroloġiċi ġew ittrasferiti għal perċentwal < 50 u 400 kopja/ml. Għal bidliet medji fis-CD4, intuża trasferiment fil-linja bażi għal insuffiċjenzi viroloġiċi.
Noti: L-analiżi hija bbażata fuq id-dejta disponibbli kollha.
Raltegravir u efavirenz ingħataw ma' emtricitabine (+) tenofovir.

Popolazzjoni pedjatrika

DUTREBIS ma għandux jintuża fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin jew f'pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg minħabba rekwiżiti ta' dożaġġ ibbażati fuq il-piż f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzat

IMPAACT P1066 huwa studju multiċentriku b'tikketta mikxufa ta' Fażi I/II biex jevalwa l-profil farmakokinetiku, is-sigurtà, it-tollerabbiltà, u l-effikaċja ta' raltegravir fi tfal infettati bl-HIV. Dan l-istudju kellu rreġistrati fih 126 tifel/tifla u adolexxenti li esperjenzaw il-kura li għandhom bejn sentejn u 18-il sena. Il-pazjenti kienu stratifikati skont l-età, bir-reġistrazzjoni tal-adolexxenti l-ewwel u mbagħad tat-tfal żgħażagħ. Il-pazjenti rċevew il-formulazzjoni ta' pillola ta' 400 mg (minn 6 sa 18-il sena) jew formulazzjoni ta' pillola li tomgħodha (minn sentejn sa 11-il sena). Raltegravir ingħata b'reġim ta' sfond ottimizzat.

L-istadju tas-sejba tad-doża inizjali kien jinkludi evalwazzjoni farmokinetika intensiva. L-għażla tad-doża kienet ibbażata fuq l-ilħuq ta' espożizzjoni fil-plażma ta' raltegravir u l-aktar konċentrazzjoni baxxa kif muri fl-adulti, u sigurtà f'terminu qasir aċċettabbli. Wara l-għażla tad-doża, ġew irreġistrati pazjenti oħrajn għall-evalwazzjoni tas-sigurta, it-tollerabbiltà u l-effikaċja. Minn 126 pazjent, 96 irċevew id-doża rakkomandata ta' raltegravir (ara sezzjoni 4.2).

Tabella 4
Karetteristiċi tal-Linja Bażi u Eżiti ta' Effikaċja fil-Ġimgħa 24 u fil-Ġimgħa 48 mill-IMPAACT P1066 (bejn sentejn u 18-il sena)

Parametru	**Popolazzjoni fid-doża finali N=96**	
Demografija		
Età (snin), [medda] medja	13 [2 – 18]	
Ġeneru Maskili	49 %	
Razza		
Kawkasi	34 %	
Suwed	59 %	
Karatteristiċi tal-Linja Bażi		
HIV-1 RNA fil-plażma (log_{10} kopji/ml), [medda] medja	4.3 [2.7 – 6]	
Għadd ta' ċelloli CD4(ċelloli/mm^3), [medda] medja	481 [0 – 2361]	
CD4 perċentwali, [medda] medja	23.3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100,000 kopja/ml	8 %	
Kategorija B jew Ċ ta' CDC HIV	59 %	
Użu ART preċedenti skont il-Klassi		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Rispons	**Ġimgħa 24**	**Ġimgħa 48**
Ilħuq ta' tnaqqis ta' ≥1 log_{10} HIV RNA mil-linja bażi jew <400 kopja/ml	72 %	79 %
Ilħuq ta' HIV RNA <50 kopja/ml	54 %	57 %
Żieda fl-għadd medju ta' ċelloli CD4 (%) mil-linja bażi	119 ċellola/mm^3 (3.8 %)	156 ċellola/mm^3 (4.6 %)

5.2 Proprjetajiet farmakokinetiċi

Il-bijodisponibbiltà komparattiva ta' DUTREBIS (150 mg lamivudine/300 mg raltegravir) pillola ta' kombinazzjoni ta' doża fissa kienet evalwata b'mod relattiv għall-komponenti individwali mogħtija b'mod konkomitanti (150 mg ta' lamivudine u 400 mg ta' raltegravir) f'108 individwi b'saħħithom. Lamivudine fil-pillola kombinata b'doża fissa kien bijoekwivalenti għal lamivudine (aġent uniku) wara l-għoti tal-komponent individwali. Raltegravir fil-pillola ta' kombinazzjoni ta' doża fissa ma kienx bijoekwivalenti fir-rigward ta' C12, madankollu, abbażi tal-immudellar PK/PD, mhuma mistennija l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fl-espożizzjoni għal raltegravir wara l-għoti tal-pillola ta' kombinazzjoni b'doża fissa meta mqabbel mal-għoti ta' raltegravir bħala aġent uniku.

Assorbiment
Meta jingħata DUTREBIS, raltegravir jiġi assorbit b'T_{max} ta' madwar siegħa fl-istat ta' sawm. Dan huwa ftit aktar rapidu mill-formulazzjoni ta' raltegravir poloxamer, li għandha T_{max} ta' madwar 3 sigħat. Il-bijodisponibbiltà tal-komponent ta' raltegravir ta' DUTREBIS fl-istat sajjem huwa madwar 60 %, li hija ogħla mill-bijodisponibbiltà fil-formulazzjoni ta' raltegravir poloxamer, u tammonta

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

għad-differenza fid-doża ta’ raltegravir. Ladarba jiġu assorbiti, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni ta’ lamivudine u raltegravir huma simili għal dawk tal-komponenti ta’ referenza mogħtija individwalment kif deskritt fil-paragrafi li ġejjin.

Lamivudine huwa assorbit sew mill-passaġġ gastro-intestinali, u l-bijodisponibbiltà ta’ lamivudine orali minn adulti hija normalment bejn 80 % u 85 %. Wara li jittieħed mill-ħalq, il-ħin medjan (t_{max}) biex jintlaħqu konċentrazzjonijiet massimi fis-serum (C_{max}) huwa ta’ madwar siegħa. Abbażi ta’ dejta miksuba minn studju li sar fuq voluntiera b’saħħithom, f’doża terapewtika ta’ 150 mg darbtejn kuljum, is-C_{max} medju (CV) fi stat stabbli u s-C_{min} medju fi stat stabbli ta’ lamivudine fil-plażma huma 1.2 µg/ml (24 %) u 0.09 µg/ml (27 %), rispettivament. L-AUC medja (CV) matul intervall fid-dożi ta’ 12-il siegħa hija 4.7 µg•h /ml (18 %). F’doża terapewtika ta’ 300 mg darba kuljum, is-C_{max} medju (CV) fi stat fiss, is-C_{min} fi stat fiss u 24h AUC huma 2.0 µg/ml (26 %), 0.04 µg/ml (34 %) u 8.9 µg•h /ml (21 %), rispettivament.

L-għoti flimkien ta’ zidovudine ma’ lamivudine jwassal għal żieda ta’ 13 % fl-espożizzjoni ta’ zidovudine u f’żieda ta’ 28% fl-ogħla livelli fil-plażma. Dan ma jitqiesx ta’ importanza għas-sigurtà tal-pazjent u għalhekk ma jkunx hemm il-ħtieġa ta’ tibdil fid-dożaġġ.

Kif indikat f’voluntiera b’saħħithom mogħtija dożi orali uniċi ta’ raltegravir fi stat sajjem, l-AUC u s-C_{max} ta’ raltegravir jiżdiedu b’mod proporzjonali għad-doża fuq il-medda ta’ doża ta’ 100 mg sa 1,600 mg. Is-$C_{12\ hr}$ ta’ raltegravir jiżdied proporzjonalment fuq il-medda tad-doża ta’ 100 mg sa 800 mg u tiżdied xi ftit inqas mid-doża proporzjonalment fuq il-medda tad-doża ta’ 100 mg sa 1,600 mg. Il-proporzjonalità tad-doża ma ġietx stabbilita fil-pazjenti.

B’doża ta’ darbtejn kuljum, l-istat farmakokinetiku fiss jinkiseb malajr, fi żmien madwar l-ewwel jumejn tat-teħid tad-doża. Hemm minn ftit sal-ebda akkumulazzjoni fl-AUC u fis-C_{max} u evidenza ta’ ftit akkumulazzjoni fis-$C_{12\ hr}$.

B’mod ġenerali, kienet osservata varjabbiltà konsiderevoli fil-farmakokinetika ta’ raltegravir. Għal $C_{12\ hr}$ osservat f’BENCHMRK 1 u 2, il-koeffiċjent ta’ varjazzjoni għal varjabbiltà bejn l-individwi = 212 % u s-CV għal varjabbiltà fl-individwi nfushom (CV) = 122 %. Is-sorsi tal-varjabbiltà fi ħdan l-istudju BENCHMRK jistgħu jinkludu differenzi fl-għoti flimkien mal-ikel u mediċini konkomitanti. B’mod ġenerali, ir-riżultati tal-istudji kliniċi b’DUTREBIS juru espożizzjonijiet simili għall-mediċini meta mqabbel mal-komponenti individwali ta’ lamivudine u raltegravir, inkluż varjabbiltà simili f’raltegravir C_{12hr} u C_{max}. Il-proprjetajiet farmakokinetiċi, l-użu f’popolazzjonijiet speċjali u l-interazzjonijiet bejn il-mediċini għal kull komponent individwali (lamivudine u raltegravir) huma applikabbli għal DUTREBIS.

Studju crossover b’żewġ perjodi, randomizzat, b’doża unika, b’tikketta mikxufa vvaluta l-effett ta’ ikla b’ħafna xaħam fuq DUTREBIS mogħti lil 20 raġel u mara b’saħħithom. Kienu osservati valuri AUC simili għal stat sajjem u mitmugħ u valuri C_{max} ferm aktar baxxi (23 % għal raltegravir u 21 % għal lamivudine) b’DUTREBIS. Barra minn hekk, kienu osservati livelli C_{12h} ogħla (20 % għal raltegravir u 53 % għal lamivudine). Dawn il-bidliet mhumiex ikkunsidrati klinikament sinifikanti; għalhekk, DUTREBIS jista’ jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Distribuzzjoni

Fi studji dwar it-teħid minn ġol-vina b’lamivudine, il-volum medju tad-distribuzzjoni huwa 1.3 l/kg. Il-half-life ta’ eliminazzjoni osservata ta’ lamivudine hija 5 sa 7 sigħat. Il-medja tal-eliminazzjoni sistemika ta’ lamivudine hija ta’ madwar 0.32 l/h/kg, b’eliminazzjoni predominantement mill-kliewi (> 70 %) permezz tas-sistema katjonika organika ta’ trasport.

Lamivudine juri farmakokinetika lineari fuq il-medda ta’ dożi terapewtiċi u tagħqid limitat mal-albumin maġġuri ta’ proteini fil-plażma (< 16 % - 36 % albumin fis-serum *in vitro*).

Dejta limitata turi li lamivudine jidħol fis-sistema nervuża ċentrali u jilħaq il-fluwidu ċerebro-spinali (CSF). Il-proporzjon medju ta’ CSF/konċentrazzjoni ta’ lamivudine fis-serum 2-4 sigħat wara t-teħid

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

mill-ħalq kienet ta' madwar 0.12. Kemm verament jippenetra jew ir-relazzjoni mal-effikaċja klinika mhumiex magħrufa.

Raltegravir huwa madwar 83 % marbut mal-proteina fil-plażma fuq medda ta' konċentrazzjoni ta' 2 sa 10 µM.
Raltegravir malajr għadda mill-plaċenta fil-firien, iżda ma ppenetrax il-moħħ b'xi ammonti sinifikanti.

F'żewġ studji ta' pazjenti infettati bl-HIV-1 li ngħataw raltegravir 400 mg darbtejn kuljum, raltegravir instab malajr fil-fluwidu ċerebrospinali. Fl-ewwel studju (n=18), il-konċentrazzjoni medja tal-fluwidu ċerebrospinali kienet ta' 5.8 % (medda ta' 1 sa 53.5 %) tal-konċentrazzjoni fil-plażma korrispondenti. Fit-tieni studju (n=16), il-konċentrazzjoni medja tal-fluwidu ċerebrospinali kienet 3 % (medda ta' 1 sa 61 %) tal-konċentrazzjoni fil-plażma korrispondenti. Dawn il-proporzjonijiet medji huma madwar 3 sa 6 darbiet aktar baxxi minn frazzjoni ħielsa ta' raltegravir fil-plażma.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni
Il-komponent attiv ta' lamivudine triphosphate fiċ-ċelloli għandu half-life terminali mtawwla fiċ-ċellola (16 sa 19-il siegħa) meta mqabbel mal-half-life fil-plażma ta' lamivudine (5 sa 7 sigħat).

Lamivudine jitneħħa mill-ġisem prinċipalment bħala sekrezzjoni mill-kliewi mingħajr ma jinbidel. Il-probabbiltà ta' interazzjonijiet metaboliċi ta' lamivudine ma' prodotti mediċinali oħrajn hija żgħira minħabba li l-ammont ta' metaboliżmu fil-fwied huwa żgħir (5-10%) u minħabba li l-għaqid mal-proteini tal-plażma huwa baxx.

L-istudji f'pazjenti b'indeboliment renali juru li l-eliminazzjoni ta' lamivudine hija affettwata minn disfunzjoni renali. DUTREBIS ma għandux jingħata f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' <50 ml/min (ara sezzjoni 4.2).

Interazzjoni ma' trimethropim, kostitwent ta' co-trimoxazole, tikkawża żieda ta' 40 % fl-espożizzjoni ta' lamivudine f'dożi terapewtiċi. Dan ma jkunx jeħtieġ tibdil tad-doża sakemm il-pazjent ma jkunx ibati wkoll minn indeboliment tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.2). L-għoti ta' co-trimoxazole ma' lamivudine lil pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandu jitqies b'attenzjoni kbira.

Il-half-life terminali evidenti ta' raltegravir huwa ta' madwar 9 sigħat, b'half-life tal-fażi a iqsar (~ siegħa) li tammonta għall-parti l-kbira tal-AUC. Wara l-għoti ta' doża orali ta' raltegravir radjutikkettat, madwar 51 u 32 % tad-doża tneħħiet fl-ippurgar u l-awrina, rispettivament. Fl-ippurgar, kien hemm biss raltegravir, li l-parti l-kbira minnu x'aktarx li tiġi minn idroliżi ta' raltegravir-glucuronide merħi fil-'bile' kif osservat fi speċijiet ta' qabel l-użu kliniku. Żewġ komponenti, jiġifieri raltegravir u raltegravir-glucuronide, ġew skoperti fl-awrina u ammontaw għal madwar 9 % u 23 % tad-doża, rispettivament. L-entità maġġuri li kienet qed tiċċirkola kienet raltegravir u rrappreżentat madwar 70 % tar-radjuattività totali; ir-radjuattività li baqgħet fil-plażma kienet irrappreżentata minn raltegravir-glucuronide. Studji b'inibituri kimiċi iżoformi-selettivi u cDNA-expressed UDP-glucuronosyltransferases (UGT) juru li UGT1A1 hija l-enzima ewlenija responsabbli għall-formazzjoni ta' raltegravir-glucuronide. B'hekk id-dejta tindika li l-mekkaniżmu ta' eliminazzjoni maġġuri ta' raltegravir fil-bnedmin huwa glukuronidazzjoni mwettqa minn UGT1A1.

Polimorfiżmu ta' UGT1A1
Fi tqabbil ta' 30 individwu li jirċievu raltegravir b'ġenotip *28/*28 ma' 27 individwu b'ġenotip ta' tip salvaġġ, il-proporzjon tal-medja ġeometrika (90 % CI) ta' AUC kien 1.41 (0.96, 2.09) u l-proporzjon tal-medja ġeometrika ta' $C_{12\,hr}$ kien 1.91 (1.43, 2.55). Aġġustament fid-doża ma jitqiesx meħtieġ f'individwi b'attività UGT1A1 imnaqqsa minħabba polimorfiżmu ġenetiku.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika
Il-farmokokinetika ta' DUTREBIS fil-popolazzjoni tal-pazjenti pedjatriċi ma ġietx studjata fi studji kliniċi. DUTREBIS ma għandux jintuża fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin jew f'pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg minħabba rekwiżiti ta' dożaġġ ibbażati fuq il-piż f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Ir-reġim ta' dożaġġ tal-komponent ta' lamivudine ta' DUTREBIS fil-popolazzjoni pedjatrika bħar-reġim ta' dożaġġ tal-komponent individwali (EPIVIR).

Il-komponent ta' raltegravir fil-pillola b'kombinazzjoni ta' doża fissa ta' DUTREBIS (300 mg raltegravir) ma kienx bijoekwivalenti fir-rigward ta' C12, madankollu, abbażi tal-immudellar PK/PD, mhuma mistennija ebda differenzi klinikament sinifikanti f'espożizzjoni għal raltegravir. Abbażi tal-immudellar u s-simulazzjoni permezz tad-dejta farmakokinetika ta' raltegravir fl-adulti, il-farmakokinetika ta' raltegravir f'DUTREBIS fit-tfal kienet ipproġettata biex tirriżulta f'espożizzjonijiet li preċedentement intwerew li huma siguri u effikaċi fl-adulti.

Il-farmakokinetika ta' DUTREBIS fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin ma ġietx stabbilita.

Anzjani
M'hemmx għalfejn bidla fid-doża għal DUTREBIS minħabba l-età. Il-farmakokinetika ta' lamivudine wara l-għoti lil pazjenti ta' aktar minn 65 sena ma ġietx studjata, madankollu, ma kien hemm l-ebda effett kliniku sinifikanti tal-età fuq il-farmakokinetika ta' raltegravir fuq il-medda ta' etajiet studjati (19 sa 71 sena, bi ftit (8) individwi li kellhom aktar minn 65 sena).

Sess, razza u BMI
Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal DUTREBIS abbażi tas-sess, razza jew BMI. Ma kien hemm ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti minħabba s-sess, razza jew indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) għal raltegravir fl-adulti.

Indeboliment renali
Ma twettaq ebda studju b'DUTREBIS f'individwi b'insuffiċjenza renali. Ir-rakkomandazzjonijiet huma bbażati fuq id-dejta disponibbli minn komponenti individwali. DUTREBIS m'għandux jingħata f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' <50 ml/min. Il-funzjoni renali għandha tiġi sorveljata f'pazjenti li huma aktar probabbli li jkollhom funzjoni renali mnaqqsa. Jekk it-tneħħija tal-kreatinina tonqos għal <50 ml/min, DUTREBIS għandu jinqaleb għal reġim ta' komponenti individwali (lamivudine u raltegravir). Jekk jogħġbok ara l-SmPC għall-komponenti individwali ta' DUTREBIS għall-istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ. Minħabba li l-punt kemm DUTREBIS jista' jkun dijalizzabbli mhuwiex magħruf, dożaġġ qabel sessjoni ta' dijaliżi għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.2).

Il-proprjetajiet farmakokinetiċi ta' lamivudine ġew stabbiliti fi grupp żgħir ta' adulti infettati bl-HIV-1 b'indeboliment tal-funzjoni renali.

L-espożizzjoni (AUC_{∞}), is-C_{max}, u l-half-life żdiedu b'funzjoni renali indebolita (kif espress mill-eliminazzjoni tal-kreatinina). L-eliminazzjoni orali totali evidenti (CI/F) ta' lamivudine naqset hekk kif l-eliminazzjoni tal-kreatinina naqset. T_{max} ma kienx affettwat b'mod sinifikanti mill-funzjoni renali.

Għal raltegravir, l-eliminazzjoni renali tal-mediċina mhux mibdula huwa passaġġ minuri ta' eliminazzjoni. Twettaq studju tal-farmakokinetika ta' raltegravir f'pazjenti adulti b'insuffiċjenza renali severa. Barra minn hekk, il-funzjoni renali ġiet evalwata fl-analiżi farmakokinetika komposta. Ma kien hemm l-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti bejn pazjenti b'indeboliment renali serju u individwi b'saħħithom.

Indeboliment epatiku
Ma twettaq ebda studju b'DUTREBIS f'individwi b'insuffiċjenza epatika. Ir-rakkomandazzjonijiet huma bbażati fuq id-dejta disponibbli minn komponenti individwali. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' DUTREBIS f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza epatika ħafifa jew moderata.

Il-proprjetajiet farmakokinetiċi ta' lamivudine ġew stabbiliti f'adulti b'indeboliment tal-funzjoni epatika. Il-parametri farmakokinetiċi ma kinux mibdula minn funzjoni epatika indebolita; għalhekk, mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-dożaġġ għal pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni epatika. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lamivudine ma ġewx stabbiliti fil-preżenza ta' mard tal-fwied dekompensat.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Raltegravir huwa eliminat primarjament b'glukuronidazzjoni fil-fwied. Fl-adulti, ma kien hemm l-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti bejn pazjenti b'indeboliment epatiku moderat u individwi b'saħħithom. L-effett ta' indeboliment epatiku serju fuq il-farmakokinetika ta' raltegravir ma ġiex studjat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Farmakokinetika fit-tqala
Wara t-teħid mill-ħalq, il-farmakokinetika ta' lamivudine fi tqala avvanzata kienu simili għal dawk ta' nisa mhux tqal.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sar l-ebda studju fl-annimali b'DUTREBIS. Id-dejta li ġejja hija bbażata fuq is-sejbiet fi studji separati bil-komponenti individwali ta' DUTREBIS (lamivudine u raltegravir).

It-teħid ta' lamivudine fi studji dwar it-tossiċità tal-annimali f'dożi għoljin ma kienx assoċjat ma' xi tossiċità tal-organi ewlenija. Fl-ogħla livelli ta' dożaġġi, dehru xi effetti żgħar fl-indikaturi tal-funzjoni tal-fwied u tal-kliewi kultant flimkien ma' tnaqqis fil-piż tal-fwied. L-effetti kliniċi rilevanti li ġew osservati kienu tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli ħomor u newtropenja.

Saru studji tossikoloġiċi li mhumiex kliniċi inkluż studji konvenzjonali tal-farmakoloġija tas-sigurtà, tossiċità fuq l-iżvilupp u ta' doża ripetuta, ġenotossiċità u tossiċità fuq l-iżvilupp u tossiċità ġuvenili b'raltegravir fuq ġrieden, firien, klieb u fniek. Effetti fuq livelli ta' espożizzjoni li huma f'eċċess biżżejjed tal-livelli ta' espożizzjoni kliniċi ma jindikaw ebda periklu speċjali għall-bniedem.

<u>Mutaġeniċità</u>
Lamivudine ma nstabx li hu mutaġeniku f'testijiet batterjali imma, bħal ħafna analogi nuklejosidi, wera attività f'analiżi ċitoġenetika *in vitro* u fl-analiżi ta' limfoma fil-ġrieden. Lamivudine ma kienx ġenotossiku *in vivo* f'dożi li rriżultaw f'konċentrazzjonijiet fil-plażma 40-50 darba aktar mil-livelli ta' plażma klinika antiċipati. Billi l-attività mutaġenika *in vitro* ta' lamivudine ma setgħetx tiġi kkonfermata f'testijiet *in vivo*, ġie konkluż li lamivudine ma għandux jitqies ta' periklu ġenotossiku f'pazjenti li jkunu qed jieħdu l-kura.

Studju dwar il-ġenotossiċità ta' ġol-plaċenta f'xadini qabbel zidovudine waħdu ma' taħlita ta' zidovudine u lamivudine f'espożizzjonijiet ekwivalenti fil-bniedem. L-istudju wera li feti esposti *in utero* għat-taħlita spiċċaw b'livell ogħla ta' analogi nukleosidi-inkorporazzjoni ta' DNA f'organi multipli tal-feti, u wera sinjali ta' aktar tqassir ta' telomere minn dawk esposti għal zidovudine waħdu. Mhijiex magħrufa l-importanza klinika ta' dawn is-sejbiet.

L-ebda evidenza ta' mutaġeniċità jew ġenotossiċità ma kienet osservata f'testijiet (Ames) ta' mutaġenesi mikrobjali *in vitro*, assaġġi alkaline elution *in vitro* għat-tkissir tad-DNA u studji ta' aberrazzjoni tal-kromożomi *in vitro* u *in vivo* mwettqa b'raltegravir.

<u>Karċinoġeniċità</u>
Ir-riżultati ta' studji fit-tul dwar il-karċinoġeniċità b'lamivudine fuq firien u ġrieden ma wrew ebda potenzjal karċinoġeniku rilevanti għall-bniedem.

Studju karċinoġeniku ta' raltegravir fi ġrieden ma wera ebda potenzjal karċinoġeniku potenzjali. Fl-ogħla livelli ta' doża, 400 mg/kg/jum f'nisa u 250 mg/kg/jum f'irġiel, l-espożizzjoni sistemika kienet simili għal dik fid-doża klinika ta' 400 mg darbtejn kuljum. Fil-firien, it-tumuri (karċinoma taċ-ċelloli skwamużi) tal-imnieħer/nasofarinġi ġew identifikati fi 300 u 600 mg/kg/jum fin-nisa u fi 300 mg/kg/jum fl-irġiel. Dawn in-neoplażiji jistgħu jirriżultaw minn depożizzjoni lokali u/jew l-aspirazzjoni ta' mediċina fuq il-mukoża tal-imnieħer/nasofarinġi matul dożaġġ gavage orali u irritazzjoni kronika u infjammazzjoni sussegwenti; huwa probabbli li huma ta' rilevanza limitata għall-użu kliniku maħsub. Fil-NOAEL, l-espożizzjoni sistemika kienet simili għal dik fid-doża klinika ta' 400 mg darbtejn kuljum. Studji ġenotossiċi standard biex tiġi evalwata l-mutaġeniċità u l-klastoġeniċità kienu negattivi.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tossiċità tal-iżvilupp

Raltegravir ma kienx teratoġeniku fl-istudji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp fil-firien u l-fniek. Żieda ħafifa fl-inċidenza ta' kustilji supernumerarji kienet osservata fi frieġħ ta' firien ta' ommijiet esposti għal raltegravir f'madwar 4.4 drabi l-espożizzjoni tal-bniedem b'400 mg darbtejn kuljum bbażata fuq $AUC_{0\text{-}24\ hr}$. L-ebda effett fuq l-iżvilupp ma deher fi 3.4 drabi l-espożizzjoni tal-bniedem b'400 mg darbtejn kuljum fuq il-bażi tal-$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ara sezzjoni 4.6). Sejbiet simili ma kinux osservati fil-fniek.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Hypromellose, 2910
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Silicon dioxide, colloidal
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose

Kisja tal-pillola

Hypromellose
Lactose monohydrate
Triacetin
Yellow iron oxide
Indigo Carmine (E132) Aluminium Lake
Titanium dioxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott huwa ta' 30 jum, f'temperatura inqas minn 30°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta'dak li hemm ġo fih

Flixkun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'tapp li ma jinfetaħx mit-tfal (HDPE) b'inforra ta' siġill b'induzzjoni tal-fojl.
Daqs tal-pakkett: flixkun li fih 60 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintdepres

L-ebda ħtiġijiet speċjali għar-rimi.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/15/995/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TAT-TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu/

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS II

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
NL-2031 BN Haarlem
Il-Pajjiżi l-Baxxi

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **<u>Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)</u>**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta <u>s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju</u> tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess ħin.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

DUTREBIS 150 mg /300 mg pilloli miksijin b'rita
lamivudine/raltegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' lamivudine u 300 mg ta' raltegravir (bħala potassju).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattożju. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKOŻJU MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/15/995/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

DUTREBIS

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Tiketta tal-flixkun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

DUTREBIS 150 mg /300 mg pilloli miksijin b'rita
lamivudine/raltegravir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' lamivudine u 300 mg ta' raltegravir (bħala potassju).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattożju. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKOŻJU MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

MSD + logo

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/15/995/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzat

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

DUTREBIS 150 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita
lamivudine/raltegravir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
Jekk inti l-ġenitur ta' tifel/tifla li qiegħed/qiegħda jieħu/tieħu DUTREBIS, jekk jogħġbok aqra din l-informazzjoni bir-reqqa mat-tifel/tifla tiegħek.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu DUTREBIS u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu DUTREBIS
3. Kif għandek tieħu DUTREBIS
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen DUTREBIS
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu DUTREBIS u għalxiex jintuża

X'inhu DUTEBIS
DUTREBIS huwa mediċina antiretrovirali użat għall-kura ta' infezzjoni bil-virus tal-immunodefiċjenza tal-bniedem (HIV). Fih is-sustanzi attivi lamivudine and raltegravir:

- Lamivudine jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejħa inibituri ta' nucleoside analogue reverse transcriptase (NRTIs)
- Raltegravir jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejħa inibituri tat-trasferiment tal-istrand ta' integrase tal-HIV

Għalxiex jintuża DUTREBIS
DUTREBIS jintuża biex jikkura HIV (Virus tal-Immunodefiċjenza tal-Bniedem). L-HIV huwa l-virus li jikkawża s-Sindrome ta' Immunodefiċjenza Akkwistata (AIDS - Acquired Immune Deficiency Syndrome).

DUTREBIS jintuża flimkien ma' mediċini oħrajn għall-kura tal-adulti, l-adoloxxenti, u t-tfal li għandhom 6 snin u aktar u li jiżnu tal-inqas 30 kg li huma infettati bl-HIV. It-tabib tiegħek ordnalek DUTREBIS biex jgħin jikkontrolla l-infezzjoni tal-HIV tiegħek.

Kif jaħdem DUTREBIS
Meta jintuża ma' mediċini oħra, DUTREBIS jista':

- inaqqas l-ammont ta' HIV fid-demm tiegħek (dan jissejjaħ it-"tagħbija virali" tiegħek)
- iżid l-għadd ta' ċelloli CD4 tiegħek (tip ta' ċelloli bojod fid-demm li huma importanti biex iżommu sistema immunitarja tajba fil-ġlieda kontra l-infezzjoni).

It-tnaqqis tal-ammont ta' HIV fid-demm jista' jtejjeb il-funzjoni tas-sistema immunitarja tiegħek. Dan ifisser li ġismek jista' jiġġieled infezzjoni aħjar.
DUTREBIS jista' jgħin ukoll biex iwaqqaf il-produzzjoni ta' enzima msejħa "integrase ta' HIV". Din l-enzima hija meħtieġa mill-HIV biex jagħmel aktar virus.
DUTREBIS mhuwiex kura għall-infezzjoni tal-HIV.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu DUTREBIS

Tiħux DUTREBIS:

- Jekk inti allerġiku għal lamivudine, raltegravir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu DUTREBIS.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Ftakar li DUTREBIS mhuwiex kura għall-infezzjoni tal-HIV. Dan ifisser li jistgħu jiżviluppawlek infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat mal-HIV, jekk ma tiħux DUTREBIS kif indikalek it-tabib tiegħek.

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu DUTREBIS jekk:

- għandek storja ta' depressjoni jew mard psikjatriku. Depressjoni, inkluż ħsibijiet u mġiba suwiċidali, kienu rrapportati b'raltegravir f'xi pazjenti li jieħdu raltegravir (wieħed mill-mediċini ta' DUTREBIS), b'mod partikolati f'pazjenti bi storja medika preċedenti ta' depressjoni jew mard psikjatriku.
- għandek problemi bil-kliewi - It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jibdel id-doża tiegħek billi juża l-mediċini f'DUTREBIS b'mod separat.
- għandek problemi bil-fwied tiegħek, inkluż epatite B jew Ċ. It-tabib tiegħek jista' jevalwa kemm hija severa l-marda tal-fwied tiegħek qabel jiddeċiedi jekk tista' tieħu din il-mediċina. Tiqafx tieħu DUTREBIS mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Jekk xi waħda minn dawn ta' fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek tiegħek qabel tieħu DUTREBIS.

Trasferiment ta' HIV lil ħaddieħor

L-infezzjoni tal-HIV tittieħed b'kuntatt mad-demm jew b'kuntatt sesswali ma' persuna b'HIV. Xorta waħda tista' tgħaddi l-HIV meta tieħu din il-mediċina, għalkemm ir-riskju jitbaxxa b'terapija effikaċi. Tkellem mat-tabib tiegħek dwar il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tevita li tinfetta lil nies oħra.

Oqgħod attent/a għal effetti sekondarji

DUTREBIS jista' jikkawża xi effett sekondarju li għandek tkellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek dwaru. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni dwar dawn l-effetti sekondarji.

Problemi fil-ġilda

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa xi raxx. Reazzjonijiet tal-ġilda severi u ta' theddida għall-ħajja jew irrapportati f'xi pazjenti li jingħataw raltegravir (waħda mill-mediċini f'DUTREBIS).

Problemi fil-muskoli

Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tesperjenza uġigħ, tenerezza jew dgħjufija fil-muskoli bla raġuni meta tkun qed tieħu din il-mediċina.

Infezzjonijiet

Avża lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, bħal pereżempju:

- deni, u/jew tħossok ma tiflaħx.

F'xi pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avvanzata u bi storja ta' infezzjoni opportunistika, jistgħu jseħħu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet preċedenti ftit wara li tinbeda l-kura kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi jseħħu minħabba titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jġiegħel lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvji.

Minbarra l-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immunitarja tattakka t-tessut tal-ġisem b'saħħtu) jistgħu jseħħu wkoll meta tibda tieħu mediċini

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

għall-kura tal-infezzjoni ta' HIV tiegħek. Id-disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura.
Avża lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni jew sintomi oħra, bħal pereżempju:
- dgħjufija fil-muskoli, id-dgħjufija tibda fl-idejn u s-saqajn u tibqa' sejra 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, rogħda jew iperattività.

Aċidożi lattika
Xi persuni li jieħdu DUTREBIS, jew mediċini simili, jista' jkollhom effett sekondarju msejjaħ "aċidożi lattika" u fwied minfuħ. L-aċidożi lattika hija kkawżata minn akkumulazzjoni ta' aċidu lattiku fil-ġisem. Huwa rari (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000), u jekk iseħħ, dan ġeneralment iseħħ wara ftit xhur ta' kura. Jista' jkun ta' theddida għall-ħajja, u jikkawża insuffiċjenza fl-organi interni.
- Aċidożi lattika hija aktar probabbli li sseħħ f'persuni li għandhom problemi bil-fwied jew f'nies li għandhom ħafna piż żejjed, speċjalment nisa.

It-tabib jiċċekkjak għal sinjali ta' aċidożi lattika, matul il-kura tiegħek.
Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed mis-sinjali li ġejjin ta' aċidożi lattika, jew għandek sintomi oħrajn li qegħdin jinkwetawk:
- teħid ta' nifs fil-fond, mgħaġġel u diffiċli, tħossok imħeddel, dirgħajn jew riġlejn imtarxa jew dgħajfa, tħossok jew tkun ma tiflaħx (dardir jew rimettar), uġigħ fl-istonku.

Problemi fl-għadam
Xi pazjenti li jieħdu kura ta' kombinazzjoni għall-HIV jistgħu jiżviluppaw marda fl-għadam imsejħa osteonekrożi (mewt ta' tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demm lill-għadam). Dan jista' jkun aktar probabbli b'kura għall-HIV fit-tul, ħsara aktar serja lis-sistema immunitarja, piż żejjed, jew l-użu ta' alkoħol jew mediċini oħrajn li jissejħu kortikosterojdi.
Kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinnota xi wieħed mis-sinjali li ġejjin ta' osteonekrożi:
- ebusija fil-ġogi, uġigħ (speċjalment fil-ġenbejn, l-irkopptejn u l-ispalejn) u diffikultà biex tiċċaqlaq.

Tibdil fil-forma tal-ġisem
Kellem lit-tabib tiegħek jekk tara bidliet fil-forma tal-ġisem tiegħek. In-nies li jieħdu mediċini antiretrovirali jistgħu jsibu li l-forma ta' ġisimhom tinbidel. Dan huwa minħabba bidliet fid-distribuzzjoni tax-xaħam:
- ix-xaħam jista' jintilef minn riġlejn, id-dirgħajn jew il-wiċċ; xaħam żejjed jista' jakkumula madwar iż-żaqq, is-sider jew organi interni; ħotba ta' xaħam (li kultant tissejjaħ ħotba tal-buflu) tista' tidher fuq wara tal-għonq. Għad mhuwiex magħruf x'jikkawża dawn il-bidliet, jew jekk għandhomx effetti fit-tul.

Xi persuni li jieħdu DUTREBIS jew mediċini antiretrovirali oħra jaf ikollhom effetti oħra li jidhru fit-testijiet tad-demm tagħhom:
- żieda fil-livell ta' aċidu lattiku fid-demm, li f'każijiet rari jistgħu jwasslu għal aċidożi lattika; żieda fil-livelli ta' zokkor u xaħam (trigliċeridi u kolesterol) fid-demm; reżistenza għall-insulina (għalhekk jekk inti dijabetiku, jista' jkollok tibdel id-doża tal-insulina tiegħek biex tikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek).

Tfal u adolexxenti
DUTREBIS ma għandux jintuża fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin.

Mediċini oħra u DUTREBIS
Jekk jogħġbok għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra. Dan peress li DUTREBIS jaf jinteraġixxi ma' mediċini oħra.

DUTREBIS ma għandux jintuża mal-mediċini li ġejjin. Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu:
- mediċini li fihom lamivudine - użati biex jikkuraw l-HIV jew l-epatite B

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

- mediċini li fihom raltegravir jew emtricitabine - użati biex jikkuraw l-HIV
- dożi għoljin ta' co-trimoxazole - użati biex jikkuraw infezzjonijiet.
- trimethoprim – użat biex jikkura l-infezzjonijiet.
- interferoni li jittieħdu bi jew mingħajr ribavirin - użati biex jikkuraw l-epatite
- cladribine – użat biex jikkura lewkimja tal-'hairy cell'.
- antaċidi li fihom aluminju u/jew manjeżju - użati għal ħruq ta' stonku. Tkellem mat-tabib tiegħek dwar mediċini oħra li tista' tieħu.
- rifampicin - użat biex jikkura xi infezzjonijiet bħat-tuberkulożi. Rifampicin jista' jnaqqas il-livelli tiegħek ta' raltegravir (wieħed mill-mediċini f'DUTREBIS). It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jibdel id-doża tiegħek billi juża l-mediċini f'DUTREBIS b'mod separat, jekk qiegħed tieħu rifampicin.

Tqala u treddigħ
Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- DUTREBIS mhux rakkomandat fit-tqala.
- Nisa bl-HIV m'għandhomx ireddgħu lit-trabi tagħhom minħabba li t-trabi jistgħu jiġu infettati bl-HIV permezz tal-ħalib tas-sider tagħhom. Iddiskuti mat-tabib tiegħek fuq kif inhu l-aħjar mod kif tredda' lit-tarbija tiegħek.

Itlob il-parir tat-tabib l-ispiżjar, jew l-infermier tiegħek qabel tieħu xi mediċina jekk inti tqila jew qed tredda'.

Sewqan u tħaddim ta' magni
M'għandekx tħaddem magni, issuq jew tmur bir-rota jekk tħossok stordut/a jew għajjien/a wara li tieħu din il-mediċina.

DUTREBIS pilloli miksijin b'rita fihom il-lattożju.
Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tieħu DUTREBIS

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju. DUTREBIS għandu jintuża f'kombinazzjoni ma' mediċini oħra għall-HIV.

Kemm għandek tieħu
Adulti, tfal u adolexxenti
Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda darbtejn kuljum.

Kif għandek tieħu din il-mediċina
- Ibla' l-pillola sħiħa, (tfarrakhiex u tomgħodhiex).
- Din il-mediċina tista' tittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Jekk tieħu aktar DUTREBIS milli suppost għandek:
Tiħux aktar pilloli milli jirrakkomandalek it-tabib. Jekk tieħu wisq pilloli, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Jekk tinsa tieħu DUTREBIS
Jekk tinsa tieħu doża, ħudha malli tiftakar. Jekk tinduna fi żmien 6 sigħat, inti trid tieħu l-pillola immedjatament. Jekk tinduna wara 6 sigħat, aqbeż id-doża u ħu d-dożi li jmiss bħas-soltu.

Jekk tieqaf tieħu DUTREBIS
Huwa importanti li tieħu DUTREBIS eżattament kif jgħidlek it-tabib tiegħek. Tiqafx tieħdu peress li:

- Huwa importanti ħafna li tieħu l-mediċini kontra l-HIV kollha tiegħek kif preskritt u fil-ħinijiet it-tajba tal-ġurnata. Dan jista' jgħin lill-mediċini tiegħek jaħdmu aħjar. Inaqqas ukoll il-possibbiltà li l-mediċini tiegħek ma jkunux jistgħu jiġġieldu l-HIV (imsejħa wkoll "reżistenza għall-mediċini").
- Meta l-provvista tiegħek ta' DUTREBIS tibda tonqos, ġib aktar mingħand it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dan minħabba li huwa importanti ħafna li ma tispiċċax mingħajr mediċina, anki għal perjodu ta' żmien qasir. Jekk ma tiħux il-mediċina għal perjodu ta' żmien qasir, l-ammont tal-virus f'demmek jista' jiżdied. Dan jista' jfisser li l-virus tal-HIV jibda jiżviluppa reżistenza għal DUTREBIS u b'hekk isir aktar diffiċli biex jiġi kkurat.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

DUTREBIS fih żewġ mediċini: lamivudine u raltegravir. L-effetti sekondarji għaż-żewġ mediċini individwali li jinsabu f'DUTREBIS huma ppreżentati hawn taħt.

Effetti sekondarji serji
Ara tabib mill-ewwel jekk tinnota xi wieħed minn dawn:
Dawn mhumiex komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 f'100)

- infezzjonijiet ta' ħerpes inkluż Ħruq ta' Sant'Antnin
- anemija inkluż minħabba livell ta' ħadid baxx
- sinjali u sintomi ta' infezzjoni jew infjammazzjoni
- disturb mentali
- attentat jew intenzjoni ta' suwiċidju
- infjamazzjoni tal-istonku
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite); Meta l-epatite tikkawża sintomi, dawn jistgħu jinkludu: uġigħ fiż-żaqq; dardir u rimettar; ma tħossokx bil-ġuħ; suffejra, li huwa meta l-ġilda jew il-parti bajda tal-għajn issir safra
- insuffiċjenza tal-fwied (il-fwied ma jibqax jaħdem, li jista' jikkawża problemi qawwija ta' fsada, ta' nefħa, u bin-nifs)
- raxx allerġiku (li jinkludu tikek ħomor jew dbabar li xi kultant ikunu b'infafet u nefħa tal-ġilda)
- ċerti tipi ta' problemi fil-kliewi li jinkludu kundizzjonijiet li fihom il-kliewi jitilfu l-kapaċità li jneħħu impuritajiet u ilma żejjed mill-fluss tad-demm. Hekk kif l-impuritajiet u l-fluwidi jakkumulaw, jiġu affettwati sistemi oħrajn tal-ġisem, u dan jista' jwassal għal kumplikazzjonijiet
- teħid tal-mediċina fi kwantitajiet akbar minn dak rakkomandat

Dawn huma rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- aċidożi lattika - is-sinjali jinkludu teħid ta' nifs fil-fond, mgħaġġel u diffiċli, tħossok imħeddel/imħedla, dirgħajn jew riġlejn imtarrxa jew dgħajfa, tħossok jew tkun ma tiflaħx (dardir jew rimettar), uġigħ fl-istonku.

Ara tabib mill-ewwel, jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Effetti sekondarji oħra

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- uġigħ ta' ras; tħossok sturdut/a
- dardir jew tħossok ma tiflaħx (nawsja jew rimettar), dijarea, uġigħ fl-istonku
- tħossok għajjien/a, nuqqas ta' enerġija, diffikultà fl-irqad (insomnja)
- deni, sensazzjoni ġenerali li ma tħossokx tajjeb
- uġigħ u skumdità fil-muskoli, uġigħ fil-ġogi
- sogħla, imnieħer irritat jew inixxi
- raxx, telf ta' xagħar (alopeċja)
- nuqqas ta' aptit
- ħolm stramb; inkubi; imġiba stramba; sentimenti ta' dwejjaq kbar u nuqqas ta' stima personali
- sensjazzjoni ta' tidwir
- nefħa; gass eċċessiv fl-istonku jew fl-imsaren; indiġestjoni; tifwiq
- raxx (aktar ta' spiss meta jintuża flimkien ma' darunavir)
- żieda fit-testijiet tad-demm tal-fwied, ċelloli bojod tad-demm anormali; żieda fil-livelli ta' xaħam fid-demm (bħal kolesterol u trigliċeridi); żieda fil-livell ta' enzimi mill-glandoli tal-bżieq jew frixa

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- infezzjoni tal-għeruq tax-xagħar; influwenza; infezzjoni tal-ġilda minħabba l-virus; infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (bħal infjammazzjoni tal-kavità nażali jew is-sinusijiet li jinsabu madwar l-imnieħer; riħ komuni); infezzjoni fil-glandoli limfatiċi (glandola fl-għonq, l-abt, jew l-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq)
- felul
- għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demm li jiġġieldu l-infezzjoni; uġigħ jew glandoli minfuħin (glandoli limfatiċi) fl-għonq, fl-abt jew fil-parti rqiqa ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq
- reazzjoni allerġika
- żieda fl-aptit; dijabete; livelli għoljin ta' zokkor fid-demm; għatx eċċessiv; telf fil-piż sever; disturb fix-xaħam tal-ġisem
- tħossok ansjuż/a; sensazzjoni ta' konfużjoni; burdata depressa; bidliet fil-burdata; attakk ta' paniku
- telf tal-memorja; uġigħ fl-idejn minħabba kompressjoni tan-nervituri; disturbi fl-attenzjoni; sturdament u bidliet mgħaġġla fil-qagħda; togħma anormali; żieda fin-ngħas; nuqqas ta' enerġija; nisi; uġigħ ta' ras b'emigranja; tnaqqis fis-sens tal-mess, tnemnim jew dgħjufija fid-dirgħajn u/jew ir-riġlejn; tnemnim; ngħas; uġigħ ta' ras b'tensjoni; rogħda; kwalità ħażina ta' rqad
- disturb fil-vista
- żanżin, tisfir jew ħsejjes persistenti ieħor fil-widnejn
- palpitazzjonijiet; rati tat-taħbit tal-qalb bil-mod; taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari
- Fwawar ta' sħana; pressjoni tad-demm għolja
- Vuċi ħarxa, li żżarżar jew b'tensjoni; tinfarag; konġestjoni nażali
- uġigħ fil-parti ta' fuq taż-żaqq; skumdità rettali; stitikezza; ħalq xott; ħruq ta' stonku; uġigħ meta tibla'; infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite); ulċera jew uġigħ fl-istonku jew fil-parti ta' fuq tal-imsaren; fsada mill-anus; skumdità fl-istonku; infjammazzjoni tal-ħanek; nefħa, uġigħ fl-ilsien bi ħmura
- akkumulu ta' xaħam fil-fwied
- akne; telf jew tħaffif tax-xagħar mhux normali; ħmura tal-ġilda; distribuzzjoni mhux tas-soltu tax-xaħam fil-ġisem, dan jista' jinkludi telf ta' xaħam mir-riġlejn, id-dirgħajn, u l-wiċċ, u żieda fix-xaħam fl-addome; għaraq eċċessiv; għaraq bil-lejl; tħaxxin u ħakk tal-ġilda minħabba grif ripetut; ferita fil-ġilda; ġilda xotta
- uġigħ fil-ġogi; mard tal-ġogi b'uġigħ; uġigħ fid-dahar; uġigħ fl-għadam/muskolari; sensittività jew dgħjufija fil-muskoli; uġigħ fl-għonq; uġigħ fid-dirgħajn jew ir-riġlejn; infjammazzjoni tat-tendini; tnaqqis fl-ammont ta' minerali fl-għadam
- ġebel fil-kliewi; awrina bil-lejl; ċisti tal-kliewi

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

- disfunzjoni erettili; tkabbir tas-sider fl-irġiel; sintomi tal-menopawsa
- skumdità fis-sider; bard; nefħa fil-wiċċ; tħossok nervuż; għoqda fl-għonq; nefħa tal-idejn, għekiesi jew saqajn; uġigħ
- test tad-demm li juri tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits fid-demm (tip ta' ċellola li tgħin embolu tad-demm); test tad-demm li juri tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi; żieda fl-enzima tal-muskoli fid-demm; zokkor preżenti fl-awrina; preżenza ta' ċelloli ħomor tad-demm fl-awrina; żieda fil-piż; żieda fid-daqs tal-qadd; tnaqqis fil-proteina tad-demm (albumina); żieda fil-ħin għad-demm biex jagħqad; test tad-demm juri għadd baxx ta' ċelloli ħomor tad-demm (anemija)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)
- reazzjoni allerġika serja li tikkawża nefħa fil-wiċċ, fix-xoftejn, fil-ħalq, fl-ilsien jew fil-griżmejn li tista' tikkawża diffikultà biex tibla' jew tieħu nifs
- tkissir tat-tessut tal-muskoli
- problemi bil-fwied, bħal sfurija tal-ġilda jew l-abjad tal-għajnejn, fwied minfuħ jew fwied xaħmi
- test tad-demm li juri żieda f'enzima msejħa amilażi

Rari ħafna (li tista' taffettwa sa 1 minn kull 10,000 persuna)
- test tad-demm li juri insuffiċjenza tal-mudullun milli jipproduċi ċelloli ħomor tad-demm ġodda (aplasija pura taċ-ċelloli ħomor)

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u l-adolexxenti
- iperattività

Uġigħ fil-muskoli, sensittività, jew dgħufija rrapportati matul il-kura b'raltegravir.

Pazjenti bl-HIV huma f'riskju akbar li jiżviluppaw kanċer milli pazjenti mingħajr il-marda. Fi studji kliniċi, in-numru ta' pazjenti bl-HIV li jieħdu raltegravir li żviluppaw kanċer kien simili għal dak ta' pazjenti li jieħdu mediċini oħrajn kontra l-HIV.

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti ta' hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen DUTREBIS

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tiħux din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih DUTEBIS

- Is-sustanzi attivi huma lamivudine u raltegravir. Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' lamivudine u 300 mg ta' raltegravir (bħala potassju).
- Is-sustanzi l-oħra huma: hypromellose (2910), croscarmellose sodium, lactose monohydrate, silicon dioxide (colloidal), magnesium stearate, u microcrystalline cellulose. Barra minn hekk, il-kisja fiha s-sustanzi inattivi li ġejjin: hypromellose, lactose monohydrate, triacetin, yellow iron oxide, Indigo Carmine (E132) Aluminium Lake, u titanium dioxide.

Kif jidher DUTREBIS u l-kontenut tal-pakkett

Il-pillola miksija b'rita hija ta' forma ovali, ħadra, immarkata b'"144" fuq naħa waħda. Huwa disponibbli daqs tal-pakkett wieħed: flixkun b'60 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

Manifattur

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Il-Pajjiżi l-Baxxi

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

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

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

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

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

IS
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

SI
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'{XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzat