

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg lamivudine en 300 mg raltegravir (als kaliumzout).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 39,70 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Groene, ovale tablet, met de cijfers '144' op een zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

DUTREBIS is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van humaan-immunodeficiëntievirus (HIV-) infectie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar die ten minste 30 kg wegen zonder huidige of eerdere virale resistentie tegen antivirale middelen van de INSTI (integrase *strand transfer*-remmer)- en NRTI (nucleosidereversetranscriptaseremmer)-klassen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door een arts die ervaren is in de behandeling van hiv-infecties.

Dosering

DUTREBIS moet worden gebruikt in combinatie met andere actieve antiretrovirale therapieën (ART) (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Volwassenen, adolescenten en kinderen (van 6 t/m 11 jaar die ten minste 30 kg wegen)

De aanbevolen dosering is één tablet (150 mg lamivudine/300 mg raltegravir) tweemaal daags.

Raltegravir is ook beschikbaar als kauwtablet voor kinderen die ten minste 11 kg wegen en als granulaat voor een orale suspensie voor zuigelingen en peuters vanaf 4 weken die ten minste 3 kg tot minder dan 20 kg wegen. Raadpleeg de volledige samenvattingen van de productkenmerken (SmPC's) van de kauwtablet en het granulaat voor orale suspensie voor aanvullende doseringsinformatie.

Lamivudine is ook beschikbaar als drank voor kinderen ouder dan 3 maanden met een lichaamsgewicht van minder dan 14 kg en voor patiënten die geen tabletten kunnen doorslikken.

De maximale dosering is tweemaal daags één tablet.

Advies met betrekking tot overgeslagen doses

Als een dosis DUTREBIS wordt overgeslagen binnen 6 uur vanaf de tijd dat de dosis gewoonlijk wordt ingenomen, moeten patiënten geïnstrueerd worden om de voorgeschreven dosis DUTREBIS zo snel mogelijk in te nemen. Als het meer dan 6 uur na de tijd dat de dosis gewoonlijk wordt ingenomen, wordt bemerkt, moet de overgeslagen dosis niet worden ingenomen en moet de patiënt doorgaan met het normale doseringsschema.

Ouderen

Er is beperkte informatie over het gebruik van lamivudine en raltegravir bij ouderen (zie rubriek 5.2). Daarom moet DUTREBIS in deze populatie met voorzichtigheid worden toegepast. Omdat lamivudine in aanzienlijke mate door de nieren wordt uitgescheiden en de nierfunctie bij ouderen vaker is afgenomen, moet de nierfunctie worden gecontroleerd. Een afname van de nierfunctie kan het noodzakelijk maken om van DUTREBIS over te stappen op een behandeling met de afzonderlijke bestanddelen (lamivudine en raltegravir). Raadpleeg de SmPC van de afzonderlijke bestanddelen van DUTREBIS voor doseringsinstructies.

Nierfunctiestoornis

DUTREBIS mag niet worden gegeven aan patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min. Bij patiënten met een grotere kans op een verminderde nierfunctie moet de nierfunctie worden gecontroleerd. Als de creatinineklaring daalt tot < 50 ml/min, moet van DUTREBIS worden overgestapt op een behandeling met de afzonderlijke bestanddelen (lamivudine en raltegravir). Raadpleeg de SmPC voor doseringsinstructies voor de afzonderlijke bestanddelen van DUTREBIS. Omdat niet bekend is in hoeverre DUTREBIS dialyseerbaar is, moet toediening vóór een dialysesessie worden vermeden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis is voor DUTREBIS geen dosisaanpassing nodig. De veiligheid en werkzaamheid van lamivudine en raltegravir zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Daarom moet DUTREBIS bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis met voorzichtigheid worden toegepast (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

DUTREBIS mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar. De dosering bij kinderen jonger dan 6 jaar en bij kinderen die minder dan 30 kg wegen, vereist op gewicht gebaseerde dosisaanpassingen voor de afzonderlijke bestanddelen van DUTREBIS. Voor doseringsinstructies wordt verwezen naar de SmPC's van de afzonderlijke bestanddelen van DUTREBIS. De thans beschikbare gegevens staan vermeld in rubrieken 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

DUTREBIS tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

De tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt zonder ze fijn te maken of erop te kauwen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

DUTREBIS wordt niet aanbevolen als monotherapie.

Depressie

Depressie, waaronder suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag, is gemeld met raltegravir, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie of psychische stoornissen.

Voorzichtigheid moet worden betracht met het gebruik van DUTREBIS bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie of psychische stoornissen.

Nierfunctiestoornis

DUTREBIS mag niet worden gegeven aan patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min. Bij patiënten met een grotere kans op een verminderde nierfunctie moet de nierfunctie worden gecontroleerd. Als de creatinineklaring daalt tot < 50 ml/min, moet van DUTREBIS worden overgestapt op een behandeling met de afzonderlijke bestanddelen (lamivudine en raltegravir) (zie rubriek 4.2). Raadpleeg de SmPC van de afzonderlijke bestanddelen van DUTREBIS voor doseringsinstructies.

Opportunistische infecties

Patiënten die lamivudine of een willekeurige andere ART krijgen, blijven vatbaar voor opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie. Zij moeten daarom onder strikt klinisch toezicht blijven van artsen die ervaren zijn in het behandelen van patiënten met hiv-geassocieerde ziekten.

Hiv-overdracht

Patiënten moeten erop worden gewezen dat de huidige antiretrovirale behandeling hiv niet geneest en dat het niet bewezen is dat het de overdracht van hiv op anderen via bloedcontact voorkomt. Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico op seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen, dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Virologisch falen en het ontwikkelen van resistentie

In het algemeen werd in de farmacokinetiek van raltegravir aanzienlijke inter- en intra-individuele variabiliteit waargenomen (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Raltegravir heeft een relatief lage genetische barrière voor resistentie. Daarom moet DUTREBIS waar mogelijk worden toegediend met een andere werkzame ART om de kans op virologisch falen en het optreden van resistentie te beperken (zie rubriek 5.1).

Pancreatitis

Gevalen van pancreatitis zijn met lamivudine zelden waargenomen. Het is echter onduidelijk of deze gevallen te wijten waren aan de ART of aan de onderliggende hiv-ziekte. De behandeling met DUTREBIS moet onmiddellijk worden stopgezet indien klinische tekenen, symptomen of abnormale laboratoriumwaarden optreden die duiden op de diagnose pancreatitis.

Lactaatacidose

Lactaatacidose, meestal geassocieerd met hepatomegalie en hepatische steatose, is gemeld bij het gebruik van nucleoside-reversetranscriptaseremmers (NRTI's), zoals lamivudine. Vroege symptomen (symptomatische hyperlactacidemie) omvatten benigne digestieve symptomen (misselijkheid, braken en builr pijn), niet-specifieke malaise, verlies van eetlust, gewichtsverlies, respiratoire symptomen (snelle en/of diepe ademhaling) of neurologische symptomen (inclusief verzwakte motoriek).

Lactaatacidose kent een hoge mortaliteit en kan gepaard gaan met pancreatitis, leverfalen of nierfalen.

Lactaatacidose treedt in het algemeen op na enkele of verscheidene maanden van behandeling.

Behandeling met NRTI's moet worden stopgezet in het geval van symptomatische hyperlactacidemie, metabole acidose/lactaatacidose, progressieve hepatomegalie of snel stijgende aminotransferasespiegels.

Voorzichtigheid is geboden wanneer NRTI's worden toegediend aan patiënten (in het bijzonder obese vrouwen) met hepatomegalie, hepatitis of andere bekende risicofactoren voor leverziekte en

hepatische steatose (inclusief bepaalde geneesmiddelen en alcohol). Patiënten die ook geïnfecteerd zijn met hepatitis C en worden behandeld met alfa-interferon en ribavirine, kunnen een speciale risicogroep vormen.

Patiënten met een verhoogd risico moeten nauwkeurig worden gecontroleerd.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis is geen doseringsaanpassing van DUTREBIS nodig. De veiligheid en werkzaamheid van lamivudine en raltegravir zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Daarom moet DUTREBIS bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis met voorzichtigheid worden toegepast (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een al bestaande leverfunctiestoornis, waaronder chronische hepatitis, hebben tijdens antiretrovirale combinatietherapie (CART) een verhoogde frequentie van leverfunctieafwijkingen en moeten volgens de standaardpraktijk worden gecontroleerd. Als er bij dergelijke patiënten aanwijzingen zijn voor verergering van de leveraandoening, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Patiënten met hiv met een co-infectie van het hepatitis B- of hepatitis C-virus

Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met ART hebben een grotere kans op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen van de lever. Artsen moeten de huidige behandelrichtlijnen voor hiv raadplegen voor de optimale behandeling van hiv-infectie bij patiënten die ook met HBV zijn geïnfecteerd. Raadpleeg in geval van gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen. Als het gebruik van DUTREBIS wordt stopgezet bij ook met het hepatitis B-virus geïnfecteerde patiënten, wordt periodieke controle van de leverfuncties en markers van HBV-replicatie aanbevolen, aangezien stopzetting van lamivudine in een acute exacerbatie van hepatitis kan resulteren.

Osteonecrose

Hoewel de etiologie multifactorieel wordt geacht (waaronder gebruik van corticosteroïden of alcohol, ernstige immunosuppressie, hogere Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met gevorderde hiv-ziekte en/of langdurige blootstelling aan CART.

Patiënten moet worden geadviseerd om een arts te raadplegen als ze last van pijn of stijfheid in de gewrichten krijgen of moeilijker gaan bewegen.

Lipodystrofie

CART is bij hiv-patiënten in verband gebracht met de herverdeling van lichaamsvet (lipodystrofie). De consequenties daarvan op de lange termijn zijn op dit moment niet bekend. De kennis omtrent het mechanisme is onvolledig. Er is een verband gesuggereerd tussen viscerale lipomatose en proteaseremmers (PI's) en lipoatrofie en NRTI's. Een hoger risico van lipodystrofie is in verband gebracht met individuele factoren als een hogere leeftijd en met factoren gerelateerd aan de inname van het geneesmiddel, zoals langere duur van ART en bijkomende metabole stoornissen. Bij klinisch onderzoek moet worden gelet op lichamelijke tekenen van vetherverdeling. Meting van nuchtere serumlipiden en bloedglucose moet worden overwogen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld zoals klinisch aangewezen (zie rubriek 4.8).

Immuunreactiveringssyndroom

Bij hiv-geïnfecteerde patiënten met ernstige immunodeficiëntie op het moment dat met een antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt begonnen, kan een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen ontstaan, die ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen kan veroorzaken. Dergelijke reacties worden gewoonlijk waargenomen binnen de eerste weken of maanden na aanvang van CART. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirusretinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en longontsteking veroorzaakt door *Pneumocystis jirovecii* (voorheen '*Pneumocystis carinii*' genoemd). Eventuele ontstekingsverschijnselen dienen te worden beoordeeld en zo nodig behandeld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves) is ook gerapporteerd dat ze in geval van

immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Mitochondriale disfunctie

Voor nucleoside- en nucleotidereversetranscriptaseremmers is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in mindere of meerdere mate mitochondriale beschadiging veroorzaken. Er zijn mitochondriale disfuncties gemeld bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal waren blootgesteld aan nucleosidereversetranscriptaseremmers. De voornaamste gemelde bijwerkingen zijn hematologische afwijkingen (anemie, neutropenie), metabole stoornissen (hyperlactacidemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen zijn vaak van voorbijgaande aard. Er zijn enkele laat optredende neurologische stoornissen gerapporteerd (hypertonie, convulsies, abnormaal gedrag). Het is momenteel niet bekend of deze neurologische stoornissen tijdelijk of blijvend zijn. Ieder kind dat *in utero* is blootgesteld aan nucleoside- of nucleotidereversetranscriptaseremmers, zelfs hiv-negatieve kinderen, moet klinisch en middels laboratoriumtesten worden gecontroleerd en moet volledig worden onderzocht op mogelijke mitochondriale disfuncties in het geval van relevante tekenen of symptomen.

Myopathie en rabdomyolyse

Myopathie en rabdomyolyse zijn gemeld met raltegravir. DUTREBIS moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die in het verleden myopathie of rabdomyolyse hebben gehad of anderszins gepredisposeerd zijn, waaronder door gebruik van andere geneesmiddelen die met deze aandoeningen in verband zijn gebracht (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

DUTREBIS mag niet worden ingenomen met andere geneesmiddelen die lamivudine of raltegravir bevatten of met geneesmiddelen die emtricitabine bevatten.

De combinatie van lamivudine met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van raltegravir met aluminium- en magnesiumbevattende antacida leidde tot verlaagde plasmaspiegels van raltegravir. Gelijktijdige toediening van DUTREBIS met aluminium- en/of magnesiumbevattende antacida wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

DUTREBIS mag niet gelijktijdig worden toegediend met rifampicine vanwege verlaagde plasmaconcentraties van raltegravir (zie rubriek 4.5); de invloed daarvan op de werkzaamheid van raltegravir is niet bekend. Als toediening van rifampicine onontkoombaar is, kan van DUTREBIS worden overgeschakeld op een behandeling met de afzonderlijke bestanddelen (lamivudine en raltegravir). Raadpleeg de SMC van de afzonderlijke bestanddelen van DUTREBIS voor doseringsinstructies.

Ook moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening van DUTREBIS met andere sterke inductoren van uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

Ernstige huid- en overgevoeligheidsreacties

Er zijn ernstige, mogelijk levensbedreigende, en fatale huidreacties gemeld bij patiënten die raltegravir gebruiken, in de meeste gevallen samen met andere geneesmiddelen die met deze reacties in verband worden gebracht. Dit betreft onder meer gevallen van het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. Er zijn ook overgevoeligheidsreacties gemeld; deze werden gekenmerkt door huiduitslag, constitutionele bevindingen, en soms orgaanfunctie, waaronder leverfalen. Stop onmiddellijk met DUTREBIS en met andere verdachte middelen bij de eerste tekenen of symptomen van ernstige huidreacties of overgevoeligheidsreacties (waaronder, maar niet beperkt tot, ernstige huiduitslag of huiduitslag met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, pijn in spieren of gewrichten, blaren, laesies in de mond, conjunctivitis, gezichtsoedeem, hepatitis, eosinofilie, angio-oedeem). De klinische status, waaronder leveraminotransferasen, moet worden gecontroleerd en er moet een passende therapie worden ingesteld. Te laat stoppen met de behandeling met DUTREBIS of andere verdachte middelen na de eerste manifestaties van ernstige huiduitslag kan tot een levensbedreigende reactie leiden.

Huiduitslag

Huiduitslag kwam bij eerder behandelde patiënten die een behandeling met raltegravir en darunavir kregen, vaker voor dan bij patiënten die raltegravir zonder darunavir of darunavir zonder raltegravir kregen (zie rubriek 4.8).

Lactose

DUTREBIS filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke stoornissen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien DUTREBIS lamivudine en raltegravir bevat, kunnen zich met DUTREBIS interacties voordoen die met deze middelen afzonderlijk zijn vastgesteld. Interactieonderzoeken met deze stoffen zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Aangezien CYP3A niet is betrokken bij het metabolisme van lamivudine, is het onwaarschijnlijk dat er interacties optreden met geneesmiddelen die via dit systeem worden gemetaboliseerd (zoals proteaseremmers).

Uit *in-vitro*-onderzoek blijkt dat raltegravir geen substraat van cytochroom P450 (CYP)-enzymen is, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A niet remt, geen inductie van CYP3A4 geeft en het door P-glycoproteïne gemedieerde transport niet remt. Op basis van deze gegevens wordt niet verwacht dat raltegravir de farmacokinetiek beïnvloedt van geneesmiddelen die substraten zijn van deze enzymen of P-glycoproteïne.

Lamivudine wordt voornamelijk geëlimineerd door actieve renale secretie via het organische kationentransportsysteem. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van interacties met andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, met name wanneer de belangrijkste eliminatieroute actieve renale secretie is via het organische kationentransportsysteem, bijv. trimethoprim. Andere geneesmiddelen (bijv. ranitidine, cimetidine) worden slechts gedeeltelijk via dit mechanisme geëlimineerd en bleken geen interactie met lamivudine te vertonen. De NRTI's (bijv. didanosine, zidovudine) worden niet door dit mechanisme geëlimineerd en vertonen waarschijnlijk geen interactie met lamivudine.

Op basis van *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken wordt raltegravir voornamelijk uitgescheiden door metabolisering via een UGT1A1-gemedieerde glucuronideringroute.

Hoewel uit *in-vitro*-onderzoek gebleken is dat raltegravir geen remmer is van de UDP-glucuronosyltransferases (UGT's) 1A1 en 2B7, doet één klinisch onderzoek op grond van een waargenomen effect op de glucuronidering van bilirubine vermoeden dat er *in vivo* enige remming van UGT1A1 kan optreden. De omvang van het effect leidt echter waarschijnlijk niet tot klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties.

In de farmacokinetiek van raltegravir werd aanzienlijke inter- en intra-individuele variabiliteit waargenomen. De volgende informatie over geneesmiddelinteracties is gebaseerd op geometrisch gemiddelde waarden; het effect voor de individuele patiënt kan niet exact worden voorspeld.

In een geneesmiddelinteractieonderzoek met DUTREBIS en etravirine werd geen klinisch significante geneesmiddelinteractie waargenomen tussen raltegravir en etravirine, met betrekking tot raltegravir. Wanneer deze stoffen tegelijk worden gegeven, is geen doseringsaanpassing noodzakelijk.

Toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol 160 mg/800 mg resulteert in een toename van 40 % in blootstelling aan lamivudine door de trimethoprim-component; de sulfamethoxazol-component vertoont geen interactie. Een aanpassing van de dosering van DUTREBIS is echter niet nodig, tenzij de patiënt een verminderde nierfunctie heeft (zie rubriek 4.2). Lamivudine heeft geen effect op de farmacokinetiek van trimethoprim of sulfamethoxazol. Wanneer gelijktijdige toediening van

DUTREBIS gerechtvaardigd is, moeten de patiënten klinisch worden gecontroleerd. Gelijktijdige toediening van DUTREBIS met hoge doses cotrimoxazol voor de behandeling van *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PCP) en toxoplasmose moet worden vermeden.

Indien lamivudine gelijktijdig wordt toegediend met zidovudine wordt er een lichte toename in $C_{\max}$ (28 %) van zidovudine waargenomen; de totale blootstelling (AUC) wordt echter niet significant beïnvloed. Zidovudine heeft geen effect op de farmacokinetiek van lamivudine (zie rubriek 5.2).

In vitro remt lamivudine de intracellulaire fosforylering van cladribine; in de klinische setting kan deze combinatie een mogelijk risico inhouden van een verminderde werkzaamheid van cladribine. Sommige klinische bevindingen ondersteunen ook een mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine. Het gelijktijdig gebruik van DUTREBIS en cladribine wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In interactieonderzoeken had raltegravir geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van etravirine, maraviroc, tenofovir, hormonale anticonceptiva, methadon, midazolam of boceprevir.

In enkele onderzoeken resulteerde gelijktijdige toediening van raltegravir met darunavir in een bescheiden verlaging van de plasmaconcentraties van darunavir; het mechanisme voor dit effect is niet bekend. Het effect van raltegravir op de plasmaconcentraties van darunavir blijkt echter niet klinisch belangrijk.

DUTREBIS mag niet worden gebruikt bij gelijktijdige toediening met rifampicine. Rifampicine verlaagt de plasmaspiegels van raltegravir; de invloed op de werkzaamheid van raltegravir is niet bekend. Als gelijktijdige toediening met rifampicine echter onvermijdelbaar is, kan van DUTREBIS worden overgeschakeld op een behandeling met de afzonderlijke bestanddelen (lamivudine en raltegravir). Raadpleeg de SmPC voor doseringsinstructies voor de afzonderlijke bestanddelen van DUTREBIS. Aangezien raltegravir voornamelijk via UGT1A1 wordt gemetaboliseerd, moet ook voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening van DUTREBIS met andere sterke inductoren van UGT1A1. De impact van andere sterke inductoren van geneesmiddelmetaboliserende enzymen, zoals fenytoïne en fenobarbital, op UGT1A1 is niet bekend. Minder krachtige inductoren (bijv. efavirenz, nevirapine, etravirine, rifabutine, glucocorticoïden, sint-janskruid, pioglitazon) kunnen met DUTREBIS worden gebruikt.

Door gelijktijdige toediening van DUTREBIS met geneesmiddelen waarvan bekend is dat het krachtige UGT1A1-remmers zijn (bijv. atazanavir), kunnen de plasmaspiegels van raltegravir stijgen. Minder krachtige UGT1A1-remmers (bijv. indinavir, saquinavir) kunnen de plasmaspiegels van raltegravir ook doen stijgen, maar in mindere mate dan atazanavir. Daarnaast kan tenofovir de plasmaspiegels van raltegravir verhogen, maar het mechanisme voor dit effect is niet bekend (zie tabel 1). In het klinische onderzoek gebruikte een groot deel van de patiënten bij de geoptimaliseerde achtergrondtherapiegroepen atazanavir en/of tenofovir, allebei middelen die leiden tot een stijging van de plasmaspiegels van raltegravir. Het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij patiënten die atazanavir en/of tenofovir gebruikten, was over het algemeen vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van patiënten die deze middelen niet gebruikten. Daarom is een dosisaanpassing van DUTREBIS niet nodig.

Gelijktijdige toediening van DUTREBIS met antacida die divalente metaalkationen bevatten, kan de absorptie van raltegravir door chelatie verminderen, waardoor de plasmaspiegels van raltegravir dalen. Inname van een aluminium- en magnesiumbevattend antacidum binnen 6 uur na toediening van raltegravir leidde tot een significante verlaging van de plasmaspiegels van raltegravir. Daarom wordt gelijktijdige toediening van DUTREBIS met antacida die aluminium en/of magnesium bevatten niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van raltegravir met een calciumcarbonaatantacidum resulteerde in een verlaging van de plasmaspiegels van raltegravir; deze interactie wordt echter niet als klinisch betekenisvol beschouwd. Daarom is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdig gebruik van DUTREBIS met antacida die calciumcarbonaat bevatten.

De gelijktijdige toediening van DUTREBIS met andere middelen die de maag-pH verhogen (bijv. omeprazol en famotidine) kan de mate van absorptie van raltegravir verhogen en een verhoging van de plasmaspiegels van raltegravir geven (zie tabel 1). De veiligheidsprofielen in de subgroep patiënten in fase III-studies die protonpompremmers of H₂-antagonisten gebruikten, waren vergelijkbaar met die van de patiënten die deze antacida niet gebruikten. Daarom is geen dosisaanpassing van DUTREBIS vereist bij gelijktijdig gebruik met protonpompremmers of H₂-antagonisten.

Interacties tussen de bestanddelen van DUTREBIS en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen staan vermeld in tabel 1 hieronder.

Tabel 1
Gegevens over farmacokinetische interacties tussen de afzonderlijke bestanddelen van DUTREBIS en andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met DUTREBIS
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
Proteaseremmers (PI)		
atazanavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C _{12u} ↑ 77 % raltegravir C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1-remming)	Geen dosisaanpassing voor DUTREBIS vereist.
atazanavir/ritonavir/lamivudine	Interactie niet onderzocht	
tipranavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C _{12u} ↓ 55 % raltegravir C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1-inductie)	Geen dosisaanpassing voor DUTREBIS vereist.
tipranavir/ritonavir/lamivudine	Interactie niet onderzocht	
Niet-nucleosidereversetranscriptaseremmers (NNRTI's)		
efavirenz/raltegravir (raltegravir 400 mg enkelvoudige dosis)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C _{12u} ↓ 21 % raltegravir C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1-inductie)	Geen dosisaanpassing voor DUTREBIS vereist.
efavirenz/lamivudine	Interactie niet onderzocht	
etravirine/raltegravir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C _{12u} ↓ 34 % raltegravir C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1-inductie) etravirine AUC ↑ 10 % etravirine C _{12u} ↑ 17 % etravirine C _{max} ↑ 4 %	Geen dosisaanpassing voor DUTREBIS of etravirine vereist.
etravirine/DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamivudine/300 mg raltegravir)	raltegravir AUC ↑ 8 % raltegravir C _{max} ↑ 20 % raltegravir C _{12u} ↓ 14 %	

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met DUTREBIS
Nucleoside-/tidereversetranscriptaseremmers (NRTI's)		
emtricitabine	Interactie niet onderzocht	DUTREBIS wordt niet aanbevolen voor gebruik in combinatie met middelen die emtricitabine bevatten aangezien zowel lamivudine (in DUTREBIS) als emtricitabine cytidine-analogen zijn (d.w.z. risico op intracellulaire interacties, zie rubriek 4.4).
tenofovir/raltegravir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C _{12u} ↑ 3 % raltegravir C _{max} ↑ 64 % (interactiemechanisme niet bekend) tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C _{24u} ↓ 13 % tenofovir C _{max} ↓ 25 %	Geen dosisaanpassing voor DUTREBIS of tenofovirdisoproxilfumaraat vereist.
tenofovir/lamivudine	Interactie niet onderzocht	
zidovudine/lamivudine	lamivudine I _K ↔ zidovudine C _{max} ↑ 28 % zidovudine AUC ↔	Geen dosisaanpassing voor DUTREBIS of zidovudine vereist.
zidovudine/raltegravir	Interactie niet onderzocht	
cladribine/raltegravir	Interactie niet onderzocht	Gelijktijdig gebruik van DUTREBIS met cladribine wordt niet aanbevolen.
cladribine/lamivudine	Mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine door remming van intracellulaire fosforylering van cladribine door lamivudine.	
CCR5-remmers		
maraviroc/raltegravir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C _{12u} ↓ 28 % raltegravir C _{max} ↓ 33 % (interactiemechanisme niet bekend) maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C _{12u} ↓ 10 % maraviroc C _{max} ↓ 21 %	Geen dosisaanpassing voor DUTREBIS of maraviroc vereist.
maraviroc/lamivudine	Interactie niet onderzocht	

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met DUTREBIS
ANTI-HCV-MIDDELEN		
<i>NS3/4-proteaseremmers (PI)</i>		
boceprevir/raltegravir (raltegravir 400 mg enkelvoudige dosis)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C _{12u} ↓ 25 % raltegravir C _{max} ↑ 11 % boceprevir AUC ↓ 2 % boceprevir C _{8u} ↓ 26 % boceprevir C _{max} ↓ 4 % (interactiemechanisme niet bekend)	Geen dosisaanpassing voor DUTREBIS of boceprevir vereist.
boceprevir/lamivudine	Interactie niet onderzocht	
ANTIMICROBIËLE MIDDELEN		
<i>Antimycobacterieel</i>		
rifampicine/raltegravir (raltegravir 400 mg enkelvoudige dosis)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C _{12u} ↓ 61 % raltegravir C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1-inductie)	Gelijktijdige toediening van rifampicine met DUTREBIS wordt niet aanbevolen. Als gelijktijdige toediening met rifampicine onontkoombaar is, kan van DUTREBIS worden overgeschakeld op een behandeling met de afzonderlijke componenten (lamivudine en raltegravir). Raadpleeg de SmPC van de afzonderlijke bestanddelen van DUTREBIS voor doseringsinstructies (zie rubriek 4.4).
rifampicine/lamivudine	Interactie niet onderzocht	
trimethoprim/sulfamethoxazol/raltegravir trimethoprim/sulfamethoxazol/lamivudine	Interactie niet onderzocht lamivudine AUC ↑ 40 % trimethoprim FK ↔ sulfamethoxazol FK ↔	Geen dosisaanpassing voor DUTREBIS of trimethoprim/sulfamethoxazol vereist, tenzij de patiënt een nierfunctiestoornis heeft (zie rubriek 4.2). Gelijktijdige toediening van DUTREBIS met hoge doses cotrimoxazol voor de behandeling van <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonie (PCP) en toxoplasmose moet worden vermeden.
SEDATIVA		
midazolam/raltegravir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C _{max} ↑ 3 %	Geen dosisaanpassing voor DUTREBIS of midazolam vereist.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met DUTREBIS	
midazolam/lamivudine	Interactie niet onderzocht	Deze resultaten wijzen erop dat raltegravir geen inductor of remmer is van CYP3A4; naar verwachting zal raltegravir niet van invloed zijn op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die CYP3A4-substraten zijn.	
ANTACIDA MET METAALKATIONEN			
aluminium- en magnesiumhydroxide-bevattende antacida/raltegravir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C _{12u} ↓ 63 % raltegravir C _{max} ↓ 44 % <u>2 uur vóór raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C _{12u} ↓ 56 % raltegravir C _{max} ↓ 51 % <u>2 uur ná raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C _{12u} ↓ 57 % raltegravir C _{max} ↓ 24 % <u>6 uur vóór raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C _{12u} ↓ 50 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % <u>6 uur ná raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C _{12u} ↓ 49 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % (chelatie van metaalkationen)	Aluminium- en magnesiumbevattende antacida verlagen de plasmaconcentraties van raltegravir. Gelijktijdige toediening van DUTREBIS met aluminium- en/of magnesiumbevattende antacida wordt niet aanbevolen.	
aluminium- en magnesiumhydroxide-bevattende antacida/lamivudine	Interactie niet onderzocht		
Calciumcarbonaatantacida/raltegravir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C _{12u} ↓ 32 % raltegravir C _{max} ↓ 52 % (chelatie van metaalkationen)		
calciumcarbonaatantacida/lamivudine	Interactie niet onderzocht	Geen dosisaanpassing voor DUTREBIS vereist.	
H ₂ -RECEPTORANTAGONISTEN EN PROTONPOMPREMMERS			
omeprazol/raltegravir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C _{12u} ↑ 24 % raltegravir C _{max} ↑ 51 % (verhoogde oplosbaarheid)		
omeprazol/lamivudine	Interactie niet onderzocht		

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (mechanisme, indien bekend)	Aanbeveling voor gelijktijdige toediening met DUTREBIS
famotidine/raltegravir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C _{12u} ↑ 6 % raltegravir C _{max} ↑ 60 % (verhoogde oplosbaarheid)	Geen dosisaanpassing voor DUTREBIS vereist.
famotidine/lamivudine	Interactie niet onderzocht	
HORMONALE ANTICONCEPTIVA		
ethinylestradiol norelgestromine/raltegravir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	ethinylestradiol AUC ↓ 2 % ethinylestradiol C _{max} ↑ 6 % norelgestromine AUC ↑ 14 % norelgestromine C _{max} ↑ 29 %	Geen dosisaanpassing voor DUTREBIS of hormonale anticonceptiva (op basis van oestrogeen en/of progesteron) vereist.
ethinylestradiol norelgestromine/lamivudine	Interactie niet onderzocht	
OPIOÏDE ANALGETICA		
methadon/raltegravir (raltegravir 400 mg tweemaal daags)	methadon AUC ↔ methadon C _{max} ↔	Geen dosisaanpassing voor DUTREBIS of methadon vereist.
methadon/lamivudine	Interactie niet onderzocht	

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

DUTREBIS mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van raltegravir bij zwangere vrouwen; een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen die lamivudine kregen toegediend (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) duidt echter niet op malformatieve toxiciteit. Uit dieronderzoek met raltegravir is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Bij patiënten met een hepatitis-co-infectie die met DUTREBIS worden behandeld en vervolgens zwanger raken, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een recidief van hepatitis bij stopzetting van DUTREBIS.

Mitochondriale disfunctie

Voor nucleoside- en nucleotidereversetranscriptaseremmers is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in mindere of meerdere mate mitochondriale beschadiging veroorzaken. Er zijn mitochondriale disfuncties gemeld bij zuigelingen die *in utero* en/of postnataal waren blootgesteld aan nucleosidereversetranscriptaseremmers (zie rubriek 4.4).

Anti-retroviral Pregnancy Registry (register voor zwangerschap bij gebruik van antiretrovirale middelen)

Om de gevolgen voor moeder en foetus te controleren bij patiënten aan wie tijdens de zwangerschap onbedoeld DUTREBIS is toegediend, is een *Anti-retroviral Pregnancy Registry* opgezet. Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten in dit register in te schrijven.

In zijn algemeenheid geldt dat bij het besluit om antiretrovirale middelen te gebruiken om hiv-infectie bij zwangere vrouwen te behandelen en dus om het risico van verticale overdracht van hiv op de pasgeborene te verlagen, zowel de gegevens uit dieronderzoek als de klinische ervaring bij zwangere vrouwen moet worden meegewogen om de veiligheid voor de foetus te kunnen vaststellen.

Borstvoeding

Borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens het gebruik van DUTREBIS. In zijn algemeenheid geldt dat met hiv geïnfecteerde moeders wordt aangeraden hun baby geen borstvoeding te geven om te voorkomen dat hiv wordt overgedragen.

Na orale toediening werd lamivudine uitgescheiden in de moedermelk in concentraties die overeenkwamen met die gevonden in serum.

Het is niet bekend of raltegravir in de moedermelk wordt uitgescheiden. Raltegravir wordt echter wel uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Bij ratten waren, bij een maternale dosis raltegravir van 600 mg/kg/dag, de gemiddelde concentraties van de werkzame stof in de melk ongeveer drie keer hoger dan in het maternale plasma.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van DUTREBIS op de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. Bij mannetjes- en wijfjesratten is geen effect waargenomen op de vruchtbaarheid bij doses van maximaal 600 mg/kg/dag, die leidden tot een blootstelling die drie keer hoger was dan die wordt bereikt met de aanbevolen dosis voor de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij sommige patiënten is tijdens behandelingen die raltegravir bevatten, duizeligheid gemeld. Duizeligheid kan bij sommige patiënten van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er zijn bij patiënten geen klinische onderzoeken specifiek met DUTREBIS uitgevoerd. Het veiligheidsprofiel van DUTREBIS is gebaseerd op de veiligheidsgegevens van de afzonderlijke bestanddelen van DUTREBIS (lamivudine en raltegravir).

De meest voorkomende bijwerkingen gemeld tijdens behandeling met lamivudine zijn hoofdpijn, misselijkheid, malaise, vermoeidheid, nasale tekenen en symptomen, diarree en hoesten. De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met raltegravir waren hoofdpijn en misselijkheid.

Er zijn gevallen van lactacidose gemeld bij het gebruik van nucleosidereversetranscriptaseremmers, soms met fatale afloop, doorgaans gepaard gaande met ernstige hepatomegalie en hepatische steatose (zie rubriek 4.4).

Bij eerder behandelde en niet eerder behandelde patiënten die startten met raltegravir in combinatie met andere antiretrovirale middelen, zijn vormen van kanker gemeld. De typen en frequenties van specifieke vormen van kanker waren conform verwachting in een populatie met ernstige immunodeficiëntie. Het risico op ontwikkeling van kanker in deze onderzoeken in de groepen met raltegravir en die met comparators was vergelijkbaar.

Bij met raltegravir behandelde proefpersonen werden laboratoriumafwijkingen graad 2-4 voor creatinekinase waargenomen. Myopathie en rabdomyolyse zijn gemeld. Bij patiënten die in het verleden myopathie of rabdomyolyse hebben gehad of anderszins gepredisponeerd zijn, zoals bij gebruik van andere geneesmiddelen die met deze aandoeningen in verband zijn gebracht, moet DUTREBIS met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

CART is in verband gebracht met herverdeling van het lichaamsvet (lipodystrofie) bij hiv-patiënten, zoals verlies van perifere en faciaal subcutaan vet, toegenomen intra-abdominaal en visceraal vet, borsthypertrofie en dorsocervicale vetophoping (buffelbult).

CART is in verband gebracht met metabole afwijkingen als hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, insulineresistentie, hyperglykemie en hyperlactacidemie (zie rubriek 4.4).

Gevalen van osteonecrose zijn gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, gevorderde hiv-ziekte of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie ervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten met ernstige immunodeficiëntie bij de start van CART kan een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties ontstaan. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves) zijn in geval van immuunreactivering ook gemeld; de gemelde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens behandeling voor hiv-ziekte met lamivudine en/of raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART).

De bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken en tijdens postmarketingtoezicht worden hieronder per lichaamssysteem, orgaanklasse en absolute frequentie vermeld. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Lamivudine en/of raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART)*
Infecties en parasitaire aandoeningen	soms	genitale herpes, folliculitis, gastro-enteritis, herpes simplex, herpes virusinfectie, herpes zoster, influenza, lymfeklierabsces, molluscum contagiosum, nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	soms	huidpapilloom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	soms	ijzerdeficiëntieanemie, lymfeklierpijn, lymfadenopathie, neutropenie en anemie (beide incidenteel ernstig), trombocytopenie
	zeer zelden	zuivere rodebloedcelaplasie
Immuunsysteemaandoeningen	soms	immuunreconstitutiesyndroom, geneesmiddelenovergevoeligheid, overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	vaak	verminderde eetlust
	soms	cachexie, diabetes mellitus, dyslipidemie, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hyperlipidemie, hyperfagie, toegenomen eetlust, polydipsie, lichaamsvetstoornis
Psychische stoornissen	vaak	abnormaal dromen, slapeloosheid, nachtmerrie, abnormaal gedrag, depressie
	soms	psychische stoornis, poging tot zelfdoding, angstgevoelens, verwardheid, depressieve stemming, ernstige depressie, doorslaapstoornis, veranderde stemming, paniekaanval, slaapstoornis, suïcidale gedachten, suïcidaal gedrag (vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van een psychische stoornis)
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	duizeligheid, hoofdpijn, psychomotorische hyperactiviteit

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Lamivudine en/of raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART)*
	soms	amnesie, carpaletunnelsyndroom, cognitieve stoornis, aandachtsstoornis, houdingsafhankelijke duizeligheid, dysgeusie, hypersomnie, hypo-esthesie, lethargie, geheugenstoornis, migraine, perifere neuropathie, paresthesie, somnolentie, spanningshoofdpijn, tremor, slaap van slechte kwaliteit
Oogaandoeningen	soms	afgenomen gezichtsvermogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vaak	vertigo
	soms	tinnitus
Hartaandoeningen	soms	palpataties, sinusbradycardie, ventriculaire extrasystolen
Bloedvataandoeningen	soms	opvliegers, hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	vaak	hoesten, neusverstopping
	soms	dysfonie, epistaxis
Maag- darmstelselaandoeningen	vaak	abdominale distentie, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken, dyspepsie, buikpijn of -krampen
	soms	gastritis, abdominaal ongemak, pijn in de bovenbuik, buikgevoeligheid, anorectaal ongemak, obstipatie, droge mond, epigastrisch ongemak, erosieve duodenitis, oprispingen, gastro-oesofageale reflux, gingivitis, glossitis, odysofagie, pancreatitis, maagzweer, rectale bloeding
Lever- en galaandoeningen	soms	hepatitis, hepatische steatose, alcoholische hepatitis, leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	huiduitslag, alopecia
	soms	acne, acneliforme dermatitis, droge huid, erytheem, gezichtsvermagering, hyperhidrose, lipoatrofie, verworven lipodystrofie, lipohypertrofie, nachtelijk zweten, prurigo, pruritus, gegeneraliseerde pruritus, maculaire uitslag, maculopapulaire uitslag, pruritische of jeukende uitslag, huidlaesie, urticaria, xeroderma, Stevens-Johnson-syndroom, geneesmiddelgerelateerde uitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
	zelden	angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	vaak	artralgie, spieraandoeningen
	soms	artritis, rugpijn, flankpijn, musculoskeletale pijn, myalgie, nekpijn, osteopenie, pijn in de extremiteiten, tendinitis, rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	soms	nierfalen, nefritis, nefrolithiase, nachtelijke mictie, niercyste, nierfunctiestoornis, tubulo-interstitiële nefritis
Vortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	soms	erectiele disfunctie, gynaecomastie, menopauzale verschijnselen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	asthenie, vermoeidheid, malaise, koorts
	soms	onaangenaam gevoel op de borst, koude rillingen, gezichtsoedeem, toegenomen vetweefsel, zich zenuwachtig voelen, onderkaakgezwel, perifeer oedeem, pijn
Onderzoeken	vaak	atypische lymfocyten, verhoogde leverenzymen (ASAT, ALAT), verhoogde triglyceriden in het bloed, verhoogde lipase, verhoogde pancreasamylase in het bloed

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Lamivudine en/of raltegravir (alleen of in combinatie met andere ART)*
	soms	verlaagde absolute neutrofielentelling, verhoogde alkalische fosfatase, verlaagd albumine in het bloed, verhoogde amylase in het bloed, verhoogd bilirubine in het bloed, verhoogd cholesterol in het bloed, verhoogd creatinine in bloed, verhoogde bloedglucosespiegel, verhoogd bloedureum, verhoogde creatinefosfokinase, nuchtere bloedglucosespiegels verhoogd, glucose in de urine, verhoogd 'high-density' lipoproteïne, verhoogd internationale genormaliseerde ratio (INR), verhoogd 'low-density' lipoproteïne, plaatjestelling verlaagd, urine positief op rode bloedcellen, grotere tailleomtrek, gewichtstoename, wittebloedceltelling verlaagd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	soms	onbedoelde overdosis
* De gegevens over bijwerkingen werden verzameld op basis van elk afzonderlijk bestanddeel van DUTREBIS.		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er was minstens één ernstig voorval van elk van de volgende klinische bijwerkingen gemeld voor raltegravir: genitale herpes, anemie, immuunreconstitutiesyndroom, depressie, psychische stoornis, poging tot zelfdoding, gastritis, hepatitis, nierfalen, onbedoelde overdosis.

In klinische onderzoeken met eerder behandelde patiënten die raltegravir kregen, werd huiduitslag, ongeacht de oorzaak, bij behandelingen met raltegravir en darunavir vaker waargenomen dan met behandelingen met raltegravir zonder darunavir of darunavir zonder raltegravir. Huiduitslag volgens de onderzoeker gerelateerd aan het geneesmiddel kwam ongeveer even vaak voor. De voor blootstelling aangepaste frequenties van huiduitslag (alle oorzaken) waren resp. 10,9, 4,2 en 3,8 per 100 patiëntjaren (PYR) en voor geneesmiddelgerelateerde huiduitslag resp. 2,4, 1,1 en 2,3 per 100 PYR. De huiduitslag waargenomen in klinische onderzoeken was licht tot matig ernstig en leidde niet tot stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een co-infectie van het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus

In fase III-onderzoeken met raltegravir mochten eerder behandelde patiënten (N=114/699 ofwel 16 %; HBV=6 %, HCV=9 %, HBV+HCV=1 %) en niet eerder behandelde patiënten (N=34/563 of 6 %; HBV=4 %, HCV=2 %, HBV+HCV=0,2 %) met chronische (maar geen acute) actieve co-infectie met hepatitis B en/of hepatitis C meedoen op voorwaarde dat de leverfunctieonderzoeken bij baseline niet hoger waren dan 5 keer de bovengrens van normaal. In het algemeen was het veiligheidsprofiel van raltegravir bij patiënten met een gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus gelijk aan dat van patiënten zonder infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus, hoewel in beide behandelingsgroepen de frequentie van ASAT- en ALAT-afwijkingen in de subgroep met gelijktijdige infectie met hepatitis B en/of hepatitis C iets hoger was. Bij 96 weken traden bij eerder behandelde patiënten laboratoriumafwijkingen graad 2 of hoger op die een verslechteringsgraad t.o.v. baseline weergeven van ASAT, ALAT of totaal bilirubine, bij respectievelijk 29 %, 34 % en 13 % van met raltegravir behandelde proefpersonen met een co-infectie tegen respectievelijk 11 %, 10 % en 9 % van alle andere met raltegravir behandelde proefpersonen. Bij 240 weken traden bij niet eerder behandelde patiënten laboratoriumafwijkingen graad 2 of hoger op die een verslechteringsgraad t.o.v. baseline weergeven van ASAT, ALAT of totaal bilirubine bij respectievelijk 22 %, 44 % en 17 % van met raltegravir behandelde proefpersonen met een co-infectie tegen 13 %, 13 % en 5 % van alle andere met raltegravir behandelde proefpersonen.

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld door postmarketing surveillance van raltegravir: trombocytopenie, suïcidale gedachten, suïcidaal gedrag (vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van een psychische stoornis), leverfalen, Stevens-Johnson-syndroom, geneesmiddelgerelateerde uitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), rabdomyolyse.

Pediatrische patiënten

DUTREBIS mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar of bij patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg vanwege dosisvereisten in deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 5.2).

Raltegravir is onderzocht bij 126 eerder met antiretrovirale therapie behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde kinderen en adolescenten van 2 t/m 18 jaar, in combinatie met andere antiretrovirale middelen in IMPAACT P1066 (zie rubrieken 5.1 en 5.2). Van de 126 patiënten kregen 96 de aanbevolen dosis van raltegravir toegediend.

Bij deze 96 kinderen en adolescenten kwamen frequentie, type en ernst van geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen tot en met week 48 overeen met die waargenomen bij volwassenen.

Bij één patiënt deden zich geneesmiddelgerelateerde klinische bijwerkingen voor van psychomotorische hyperactiviteit graad 3, abnormaal gedrag en slapeloosheid; bij één patiënt was sprake van ernstige, geneesmiddelgerelateerde allergische huiduitslag graad 2.

Bij één patiënt was sprake van geneesmiddelgerelateerde laboratoriumafwijkingen, ASAT graad 4 en ALAT graad 3, die als ernstig werden aangemerkt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Toediening van lamivudine in zeer hoge doses in acute dierstudies resulteerde niet in enige orgaan toxiciteit. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de gevolgen van inname van acute overdoses bij de mens. Er deden zich geen sterfgevallen voor en de patiënten herstelden. Geen specifieke tekenen of symptomen zijn geïdentificeerd na een dergelijke overdosis.

In geval van een overdosis is het redelijk om de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te nemen, zoals het verwijderen van niet-geabsorbeerd materiaal uit het maag-darmkanaal, toepassing van klinische controle (waaronder het maken van een electrocardiogram) en, zo nodig, het instellen van een ondersteunende therapie.

Aangezien lamivudine gedialyseerd kan worden, kan – hoewel dit niet is onderzocht – continue hemodialyse worden toegepast voor de behandeling van een overdosis.

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosis met raltegravir.

Er moet rekening mee worden gehouden dat raltegravir voor klinische toepassingen wordt toegediend als natriumzout. De mate waarin raltegravir dialyseerbaar is, is niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik; antivirale middelen voor de behandeling van hiv-infecties, combinaties, ATC-code: J05AR16

Werkingsmechanisme

Lamivudine is een nucleosidereversetranscriptaseremmer (NRTI) die werkzaam is tegen het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) en het hepatitis B-virus (HBV).

Raltegravir is een integrase *strand transfer*-remmer die werkzaam is tegen het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-1).

Antivirale activiteit *in vitro*

In-vitro-gegevens lijken erop te wijzen dat continuering van lamivudine bij antiretrovirale behandeling, ondanks de ontwikkeling van M184V, mogelijk zorgt voor resterende antiretrovirale activiteit (mogelijk door verminderde virale conditie). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet vastgesteld.

Bij concentraties van 31 ± 20 nM leidde raltegravir tot een remming van 95 % (IC₉₅) van de hiv-1-replicatie (ten opzichte van een onbehandelde kweek geïnfecteerd met een virus) in menselijke T-lymfoïde cellkweken geïnfecteerd met de voor de cellijn aangepaste variant van hiv-1, H9IIIE. Bovendien remde raltegravir de virale replicatie in kweken van mitogeengeactiveerde menselijke mononucleaire cellen uit perifere bloed geïnfecteerd met verschillende, primaire klinische isolaten van hiv-1, waaronder isolaten van 5 niet-B-subtypes en isolaten die resistent waren tegen reversetranscriptaseremmers en proteaseremmers. In een single-cycle infectie assay remde raltegravir de infectie van 23 hiv-isolaten die 5 niet-B-subtypes en 5 circulerende recombinante vormen vertegenwoordigen met IC50-waarden tussen 5 en 12 nM.

Resistentie

Resistentie tegen lamivudine van hiv-1 bestaat uit de ontwikkeling van een M184V-aminozuurverandering vlakbij de actieve plaats voor het virale reversetranscriptase (RT). Deze variant komt voor zowel *in vitro* als bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die behandeld zijn met een lamivudinebevattende antiretrovirale therapie. M184V-mutanten vertonen een sterk verlaagd gevoeligheid voor lamivudine en laten *in vitro* een verlaagd viraal replicatievermogen zien. *In-vitro*-onderzoeken wijzen uit dat voor zidovudine resistente virusisolaten gevoelig kunnen worden voor zidovudine wanneer ze gelijktijdig resistent worden tegen lamivudine. De klinische relevantie van deze bevindingen blijft echter onduidelijk.

Kruisresistentie door de M184V RT blijft beperkt tot de klasse van nucleosideremmers van de antiretrovirale middelen. Zidovudine en stavudine handhaven hun antiretrovirale activiteit tegen lamivudineresistente hiv-1. Abacavir behoudt zijn antiretrovirale activiteit tegen lamivudineresistente hiv-1 die alleen de M184V-mutatie vertoont. De M184V RT-mutant vertoont een minder dan viervoudige vermindering in gevoeligheid voor didanosine; de klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend. *In-vitro*-gevoeligheidstesten zijn niet gestandaardiseerd en de resultaten kunnen volgens de gebruikte methodologie variëren.

Lamivudine vertoont een lage cytotoxiciteit voor perifere bloedlymfocyten, voor vastgestelde lymfocyt- en monocyt-macrofaagcellijnen en voor verschillende beenmergvoorlopercellen *in vitro*.

De meeste virussen die werden geïsoleerd uit patiënten bij wie raltegravir faalde, hadden een hoge mate van resistentie tegen raltegravir als gevolg van het optreden van twee of meer mutaties. De meeste hadden een kenmerkende mutatie op aminozuur 155 (N155 veranderd in H), aminozuur 148 (Q148 veranderd in H, K of R) of aminozuur 143 (Y143 veranderd in H, C of R), samen met één of meer andere integrasemutaties (zoals L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). De kenmerkende mutaties verminderen de virale gevoeligheid voor raltegravir, en het optreden van andere bijkomende mutaties leidt tot een verdere afname van de gevoeligheid voor raltegravir. Factoren die de kans op de ontwikkeling van resistentie verminderden, waren lagere virale lading bij baseline en gebruik van andere actieve antiretrovirale middelen. Mutaties die resistentie geven tegen raltegravir, geven over het algemeen ook resistentie tegen de integrase *strand transfer*-remmer elvitegravir. Mutaties op het aminozuur 143 geven grotere resistentie tegen raltegravir dan tegen elvitegravir en de mutatie E92Q geeft grotere resistentie tegen elvitegravir dan tegen raltegravir. Virussen die een mutatie bevatten op het aminozuur 148, samen met één of meer andere

resistentiemutaties tegen raltegravir, kunnen ook een klinisch significante resistentie tegen dolutegravir hebben.

Klinische werkzaamheid met lamivudine

In klinische onderzoeken vertoont lamivudine in combinatie met zidovudine een afname van de hiv-1 virale lading en een toename van de CD4-cellen. Gegevens van klinische eindpunten geven aan dat de combinatie lamivudine en zidovudine resulteert in een significante verlaging van het risico van ziekteprogressie en mortaliteit.

Gegevens uit klinische onderzoeken tonen aan dat lamivudine plus zidovudine het ontstaan van tegen zidovudine resistente isolaten vertraagt bij personen die niet eerder een antiretrovirale therapie toegediend hebben gekregen.

Lamivudine is breed ingezet als onderdeel van antiretrovirale combinatietherapie samen met andere antiretrovirale middelen van dezelfde klasse (NRTI's) of van andere klassen (PI's, niet-nucleosidereversetranscriptaseremmers, integraseremmers).

Antiretrovirale combinatietherapie die lamivudine bevat, is effectief gebleken bij zowel voor antiretrovirale middelen naïeve patiënten als bij patiënten met virussen met de M184V-mutaties.

De relatie tussen de gevoeligheid *in vitro* van hiv voor lamivudine en de klinische respons op lamivudinebevattende therapie wordt verder onderzocht.

Lamivudine is niet specifiek onderzocht bij patiënten met hiv die ook geïnfecteerd waren met HBV.

Klinische werkzaamheid met raltegravir

Het bewijs voor de werkzaamheid van raltegravir was gebaseerd op analyses van de 96-weeksdata van twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken, (BENCHMRK 1 en BENCHMRK 2, protocol 018 en 019) bij eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten en op de analyse van de 240-weeksdata van het gerandomiseerde, dubbelblinde, met werkzame stof gecontroleerde onderzoek (STARTMRK, protocol 021) bij niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten.

Eerder behandelde volwassen patiënten

In BENCHMRK 1 en BENCHMRK 2 (multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken) werden de veiligheid en antiretrovirale activiteit van raltegravir 400 mg tweemaal daags beoordeeld versus placebo in een combinatie met geoptimaliseerde achtergrondtherapie (OBT) bij met hiv geïnfecteerde patiënten van 16 jaar of ouder met een vastgestelde resistentie tegen ten minste één geneesmiddel in elk van de drie klassen (NRTI's, NNRTI's, PI's) van antiretrovirale behandelingen. Vóór de randomisatie werd de OBT door de onderzoeker geselecteerd op basis van de eerdere behandelgeschiedenis van de patiënt en op de genotypische en fenotypische virale resistentieonderzoeken bij baseline.

De demografische gegevens van patiënten (geslacht, leeftijd en ras) en kenmerken bij baseline waren vergelijkbaar voor de groep met raltegravir 400 mg tweemaal daags en placebo. Patiënten waren eerder blootgesteld geweest aan een mediaan van 12 antiretrovirale middelen gedurende een mediaan van 10 jaar. In de OBT werd een mediaan van 4 ART's gebruikt.

Resultaten van analyses na 48 en 96 weken

Blijvende resultaten (week 48 en week 96) voor patiënten op de aanbevolen dosis raltegravir 400 mg tweemaal daags uit de gepoolde BENCHMRK 1- en BENCHMRK 2-onderzoeken worden getoond in tabel 2.

Tabel 2
Werkzaamheidsresultaten bij week 48 en 96

BENCHMRK 1 en 2 gepoold	48 weken		96 weken	
Parameter	Raltegravir 400 mg tweemaal daags + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)	Raltegravir 400 mg tweemaal daags + OBT (N=462)	Placebo + OBT (N=237)
Percentage HIV-RNA				
< 400 kopieën/ml (95 %-BI)				
Alle patiënten [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Kenmerken bij baseline [‡]				
hiv-RNA	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
> 100.000 kopieën/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
≤ 100.000 kopieën/ml				
CD4-celtelling ≤ 50 cellen/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 en	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 cellen/mm ³				
> 200 cellen/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Sensitiviteitsscore (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	45 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	73 (69, 83)	31 (22, 42)
2 en hoger	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Percentage hiv-RNA				
< 50 kopieën/ml (95 %-BI)				
Alle patiënten [†]	62 (57, 67)	23 (27, 30)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Kenmerken bij baseline [‡]				
hiv-RNA	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
> 100.000 kopieën/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
≤ 100.000 kopieën/ml				
CD4-celtelling ≤ 50 cellen/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 en	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 cellen/mm ³				
> 200 cellen/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Sensitiviteitsscore (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 en hoger	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Gemiddelde verandering CD4-celtelling (95 %-BI), cellen/mm³				
Alle patiënten [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Kenmerken bij baseline [‡]				
hiv-RNA	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
> 100.000 kopieën/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
≤ 100.000 kopieën/ml				
CD4-celtelling ≤ 50 cellen/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 en	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 cellen/mm ³				
> 200 cellen/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Sensitiviteitsscore (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 en hoger	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Bij patiënten die voortijdig stoppen (non-completers) wordt de rest van de behandeling geïmputeerd als gefaald. Het percentage patiënten met respons en daarmee gepaard gaand 95 %-betrouwbaarheidsinterval (BI) worden vermeld.

[‡] Voor analyse op prognostische factoren werd virologisch falen getransporteerd voor percentage < 400 en 50 kopieën/ml. Voor gemiddelde CD4-veranderingen werd baseline-carry-forward gebruikt voor virologisch falen.

[§] De Genotypische Sensitiviteitsscore (GSS) werd gedefinieerd als het totaal aantal orale ART's in de geoptimaliseerde achtergrondtherapie (OBT) waarvoor het virale isolaat van een patiënt genotypische sensitiviteit vertoonde op basis van genotypische resistentiebepalingen. Gebruik van enfuvirtide in OBT bij enfuvirtide-naïeve patiënten werd geteld als één actief geneesmiddel in OBT. Het gebruik van darunavir in OBT bij darunavir-naïeve patiënten werd eveneens geteld als één actief geneesmiddel in de OBT.

Raltegravir bereikte een virologische respons (uitgaande van Non-completer=Failure) van hiv-RNA < 50 kopieën/ml bij 61,7 % van de patiënten bij week 16, bij 62,1 % bij week 48 en bij 57,0 % bij week 96. Sommige patiënten kregen tussen week 16 en week 96 een virale rebound. Factoren gerelateerd aan falende behandelingen zijn hoge virale lading bij baseline en OBT met niet minstens één krachtig werkzaam middel.

Overschakelen op raltegravir

De SWITCHMRK 1 & 2-onderzoeken (protocol 032 & 033) beoordeelden met hiv geïnfecteerde patiënten die suppressieve (hiv-RNA bij screening <50 kopieën/ml; stabiele behandeling > 3 maanden) therapie kregen met lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tabletten tweemaal daags plus minstens 2 nucleosidereversetranscriptaseremmers en randomiseerden deze 1:1 naar voortzetting van lopinavir (+) ritonavir 2 tabletten tweemaal daags (N=174 resp. N=178) of omzetting van lopinavir (+) ritonavir naar raltegravir 400 mg tweemaal daags (N=174 resp. N=176). Patiënten met een voorgeschiedenis van virologisch falen werden niet uitgesloten en er was geen beperking wat betreft het aantal eerdere antiretrovirale behandelingen.

Deze onderzoeken werden na de primaire werkzaamheidsanalyse op week 24 gestopt omdat ze geen non-inferioriteit van raltegravir vs. lopinavir (+) ritonavir konden aantonen. In beide studies bleef op week 24 de onderdrukking van hiv-RNA tot < 50 kopieën/ml behouden bij 84,4 % in de raltegravirgroep versus 90,6 % in de lopinavir (+) ritonavirgroep, (Non-completers=Failure). Zie rubriek 4.4 met betrekking tot de noodzaak om raltegravir met een ander actief geneesmiddel toe te dienen.

Niet eerder behandelde volwassen patiënten

STARTMRK (multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, met werkzame stof gecontroleerd onderzoek) beoordeelde de veiligheid en antiretrovirale activiteit van raltegravir 400 mg tweemaal per dag vs. efavirenz 600 mg voor het slapengaan, in een combinatie met emtricitabine (+) tenofovir, bij niet eerder behandelde, met hiv geïnfecteerde patiënten met hiv-RNA > 5000 kopieën/ml. De randomisatie werd gestratificeerd op hiv-RNA bij screening (≤ 50.000 kopieën/ml; en > 50.000 kopieën/ml) en op hepatitis B- of C-status (positief of negatief).

De demografische gegevens (geslacht, leeftijd en ras) en baselinekenmerken van de patiënten waren voor de groep die raltegravir 400 mg tweemaal daags kreeg vergelijkbaar met die voor de groep die efavirenz 600 mg voor het slapengaan kreeg.

Resultaten van analyses na 48 en 240 weken

Ter aanzien van het primaire werkzaamheidseindpunt was het deel (%) van de patiënten dat hiv-RNA < 50 kopieën/ml op week 48 bereikte in de groep die raltegravir kreeg 241/280 (86,1 %) en 230/281 (81,9 %) in groep die efavirenz kreeg. Het behandelingsverschil (raltegravir-efavirenz) was 4,2 % met een 95 %-BI van (-1,9; 10,3), waarmee werd aangetoond dat raltegravir niet inferieur is aan efavirenz (p-waarde voor non-inferioriteit < 0,001). In week 240 was het behandelingsverschil (raltegravir-efavirenz) 9,5 % met een 95 %-BI van (1,7; 17,3). De resultaten van week 48 en week 240 voor patiënten op de aanbevolen dosis raltegravir 400 mg tweemaal daags in STARTMRK staan vermeld in tabel 3.

Tabel 3
Werkzaamheidsresultaten op week 48 en 240

STARTMRK-onderzoek	48 weken		240 weken	
Parameter	Raltegravir 400 mg tweemaal daags (N=281)	Efavirenz 600 mg voor het slapengaan (N=282)	Raltegravir 400 mg tweemaal daags (N=281)	Efavirenz 600 mg voor het slapengaan (N=282)
Percentage hiv-RNA < 50 kopieën/ml (95 %-BI)				
Alle patiënten [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Kenmerken bij baseline [‡]				
hiv-RNA > 100.000 kopieën/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	67 (56, 72)
≤ 100.000 kopieën/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-celtelling ≤ 50 cellen/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 en ≤ 200 cellen/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 cellen/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viraal subtype Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Non-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Gemiddelde verandering CD4- celtelling (95 %-BI), cellen/mm³				
Alle patiënten [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Kenmerken bij baseline [‡]				
hiv-RNA > 100.000 kopieën/ml	175 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 kopieën/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-celtelling ≤ 50 cellen/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 en ≤ 200 cellen/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 cellen/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viraal subtype Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Non-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Bij patiënten die voortijdig stoppen (non-completers) wordt de rest van de behandeling geïmputeerd als gefaald. Het percentage patiënten met respons en daarmee gepaard gaand 95 %-betrouwbaarheidsinterval (BI) worden vermeld.

[‡] Voor analyse op prognostische factoren werd virologisch falen getransporteerd voor percentage < 50 en 400 kopieën/ml. Voor gemiddelde CD4-veranderingen werd baseline-carry-forward gebruikt voor virologisch falen.

NB: Analyse gebaseerd op alle beschikbare gegevens.

Raltegravir en efavirenz werden toegediend met emtricitabine (+) tenofovir.

Pediatrische patiënten

DUTREBIS mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar of bij patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg vanwege de doseringsvereisten in deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 5.2).

IMPAACT P1066 is een open-label, multicenter fase I/II-onderzoek voor beoordeling van het farmacokinetische profiel, de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van raltegravir bij hiv-geïnfecteerde kinderen. In dit onderzoek werden 126 eerder behandelde kinderen en adolescenten van 2 t/m 18 jaar opgenomen. De patiënten werden gestratificeerd naar leeftijd, waarbij eerst adolescenten in het onderzoek werden opgenomen gevolgd door successievelijk jongere kinderen. De patiënten kregen de 400 mg-tablet (6 t/m 18 jaar) of de kauwtablet (2 tot jonger dan 12 jaar) toegediend. Raltegravir werd toegediend met een geoptimaliseerde achtergrondbehandeling.

De initiële ‘dose-finding’-fase omvatte een intensieve farmacokinetische evaluatie. Er werd een dosis geselecteerd waarmee een plasmablootstelling aan raltegravir en dalconcentraties werden bereikt die overeenkwamen met die waargenomen bij volwassenen, en waarbij sprake was van een aanvaardbare veiligheid op korte termijn. Na dosisselectie werden er extra patiënten in het onderzoek opgenomen voor beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid op lange termijn. Van de 126 patiënten kregen 96 de aanbevolen dosis van raltegravir toegediend (zie rubriek 4.2).

Tabel 4
Kenmerken bij baseline en werkzaamheidsresultaten op week 24 en 48 afkomstig van IMPAACT P1066 (leeftijd 2 t/m 18 jaar)

Parameter	Populatie met definitieve dosis	
	N=96	
Demografische gegevens		
Leeftijd (jaar), mediaan [spreiding]	13 [2 - 18]	
Mannelijk geslacht	49 %	
Ras		
Blank	34 %	
Zwart	59 %	
Kenmerken bij baseline		
Plasma hiv-1 RNA (log ₁₀ kopieën/ml), gemiddelde [spreiding]	4,3 [2,7 - 6]	
CD4-celtelling (cellen/mm ³), mediaan [spreiding]	481 [0 - 2361]	
CD4-percentages, mediaan [spreiding]	23,3 % [0 - 44]	
hiv-1 RNA > 100.000 kopieën/ml	8 %	
CDC hiv-categorie B of C	59 %	
Eerder gebruikte ART per klasse		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Respons	Week 24	Week 48
Bereikte ≥ 1 log ₁₀ hiv-RNA-daling t.o.v. baseline of < 400 kopieën/ml	72 %	79 %
Bereikte hiv-RNA < 50 kopieën/ml	54 %	57 %
Gemiddelde toename CD4-celtelling (%) t.o.v. baseline	119 cellen/mm ³ (3,8 %)	156 cellen/mm ³ (4,6 %)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De comparatieve biologische beschikbaarheid van de DUTRIBIS combinatietablet met vaste dosis (150 mg lamivudine/300 mg raltegravir) werd beoordeeld ten opzichte van gelijktijdige toediening van de afzonderlijke bestanddelen (150 mg lamivudine en 400 mg raltegravir) bij 108 gezonde proefpersonen. Lamivudine in de combinatietablet met vaste dosis was bio-equivalent met lamivudine (enkelvoudige stof) na toediening van de afzonderlijke component. Raltegravir in de combinatietablet met vaste dosis was niet bio-equivalent met betrekking tot C₁₂; echter op grond van FK/FD-modellering worden geen klinisch betekenisvolle verschillen in de blootstelling aan raltegravir verwacht na toediening van de combinatietablet met vaste dosis in vergelijking met toediening van raltegravir als enkelvoudige stof.

Absorptie

Wanneer DUTRIBIS op de nuchtere maag wordt toegediend, wordt raltegravir geabsorbeerd met een t_{max} van ongeveer 1 uur. Dit is iets sneller dan de poloxameerformulering van raltegravir, die een t_{max} van ongeveer 3 uur heeft. De biologische beschikbaarheid van de raltegravir-component in

DUTREBIS bij toediening op de nuchtere maag is ongeveer 60 %, wat hoger is dan de biologische beschikbaarheid van raltegravir in de poloxameerformulering van raltegravir, en dit draagt bij aan het verschil in de dosis van raltegravir. Na absorptie komen de distributie, biotransformatie en excretie van lamivudine en raltegravir overeen met die van de referentiebestanddelen bij afzonderlijke toediening zoals beschreven in de volgende alinea's.

Lamivudine wordt goed geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal en de biologische beschikbaarheid van oraal lamivudine bij volwassenen is normaal tussen 80 en 85 %. Na orale toediening is de gemiddelde tijd ($t_{\max}$) die nodig is om de maximale serumconcentratie ($C_{\max}$) te bereiken ongeveer een uur. Gebaseerd op gegevens uit een onderzoek met gezonde vrijwilligers en bij een therapeutische dosis van 150 mg tweemaal daags, bedroeg de gemiddelde (variabiliteitscoëfficiënt: VC) steady-state $C_{\max}$ en $C_{\min}$ van lamivudine in plasma respectievelijk 1,2 µg/ml (24 %) en 0,09 µg/ml (27 %). De gemiddelde (VC) AUC voor lamivudine over een doseringsinterval van 12 uur is 4,7 µg•u/ml (18 %). Bij een therapeutische dosis van 300 mg eenmaal daags bedragen de gemiddelde (VC) steady-state $C_{\max}$ en $C_{\min}$ en de 24uurs-AUC respectievelijk 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) en 8,9 µg•u/ml (21 %).

Gelijktijdige toediening van zidovudine met lamivudine resulteert in een toename met 13 % in de blootstelling aan zidovudine en een toename met 28 % in de piekplasmaconcentraties. Dit wordt niet van betekenis geacht voor de veiligheid van patiënten en doseringsaanpassingen zijn derhalve niet nodig.

Zoals aangetoond bij gezonde vrijwilligers die op de nuchtere maag enkelvoudige orale doses raltegravir toegediend kregen, nemen de AUC en $C_{\max}$ van raltegravir dosisproportioneel toe binnen het dosisbereik van 100 mg tot 1600 mg. De C_{12u} van raltegravir neemt dosisproportioneel toe binnen het dosisbereik van 100 mg tot 800 mg en neemt iets minder dan dosisproportioneel toe binnen het dosisbereik van 100 mg tot 1600 mg. Bij patiënten is geen dosisproportionaliteit vastgesteld.

Met een tweemaaldaagse toediening van raltegravir wordt de farmacokinetische steady-state snel bereikt, binnen ongeveer de eerste 2 dagen van toediening. Er is weinig tot geen cumulatie wat betreft de AUC en $C_{\max}$; er zijn aanwijzingen voor enige cumulatie voor de C_{12u} .

In het algemeen werd er in de farmacokinetiek van raltegravir aanzienlijke variabiliteit waargenomen. Voor de waargenomen C_{12u} in BENCHMRK 1 en 2 was de variatiecoëfficiënt (VC) voor de variabiliteit tussen proefpersonen 212 % en de VC voor variabiliteit binnen proefpersonen 122 %. Oorzaken van variabiliteit binnen de BENCHMRK-studie kunnen verschillen in gelijktijdige toediening met voedsel of gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen omvatten. In het algemeen blijkt uit de resultaten van klinisch farmacologisch onderzoek met DUTREBIS een vergelijkbare blootstelling aan het geneesmiddel als met de afzonderlijke bestanddelen lamivudine en raltegravir, waaronder ook een vergelijkbare variabiliteit in de C_{12u} en $C_{\max}$ van raltegravir. De farmacokinetische eigenschappen, het gebruik in speciale populaties en geneesmiddelinteracties voor elk van de afzonderlijke bestanddelen (lamivudine en raltegravir) zijn van toepassing op DUTREBIS.

In een open-label, gerandomiseerd cross-overonderzoek met enkelvoudige dosis en twee perioden werd het effect beoordeeld van een vetrijke maaltijd op DUTREBIS toegediend aan 20 gezonde mannen en vrouwen. Met DUTREBIS werden vergelijkbare AUC-waarden voor gevoede vs. nuchtere toestand en iets lagere $C_{\max}$ -waarden (23 % voor raltegravir en 21 % voor lamivudine) waargenomen. Daarbij werden hogere C_{12u} -waarden (20 % voor raltegravir en 53 % voor lamivudine) waargenomen. Deze veranderingen worden niet als klinisch betekenisvol gezien; daarom kan DUTREBIS met en zonder voedsel worden toegediend.

Distributie

Uit intraveneuze onderzoeken met lamivudine blijkt het gemiddeld verdelingsvolume 1,3 l/kg te zijn. De waargenomen eliminatiehalfwaardetijd is 5 tot 7 uur. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is bij benadering 0,32 l/u/kg en vindt voornamelijk via de nieren plaats (> 70 %) via het organische kationentransportsysteem.

Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutisch dosisbereik en het is beperkt gebonden aan het voornaamste plasma-eiwit albumine (< 16 %-36 % aan serumalbumine in *in-vitro*-onderzoeken).

Beperkte gegevens laten zien dat lamivudine in het centraal zenuwstelsel doordringt en het hersenvocht bereikt. De gemiddelde verhouding hersenvocht/serumconcentratie voor lamivudine 2-4 uur na orale toediening was ongeveer 0,12. De werkelijke mate van doordringing of de relatie met klinische werkzaamheid is niet bekend.

Raltegravir wordt voor ongeveer 83 % gebonden aan het menselijke plasma-eiwit binnen het concentratiebereik van 2 tot 10 µM.

Raltegravir passeerde gemakkelijk de placenta bij ratten, maar drong nauwelijks door in de hersenen.

In twee onderzoeken bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die tweemaal daags 400 mg raltegravir kregen, kon raltegravir snel worden gemeten in het hersenvocht. In de eerste studie (N=18) was de mediane concentratie in hersenvocht 5,8 % (spreiding 1-53,5 %) van de overeenkomstige plasmaconcentratie. In het tweede onderzoek (N=16) was de mediane concentratie in hersenvocht 3 % (spreiding 1-61 %) van de overeenkomstige plasmaconcentratie. Deze mediane proporties zijn ongeveer 3 tot 6 maal lager dan de vrije fractie raltegravir in plasma.

Biotransformatie en uitscheiding

De werkzame stof, intracellulair lamivudinetrifosfaat, heeft in cellen een verlengde terminale halfwaardetijd (16 tot 19 uur) in vergelijking tot de halfwaardetijd van lamivudine in plasma (5 tot 7 uur).

Lamivudine wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden via renale excretie. De kans op metabole geneesmiddelinteracties van lamivudine met andere geneesmiddelen is laag door het beperkte metabolisme in de lever (5-10 %) en de lage plasma-eiwitbinding.

Onderzoeken bij patiënten met een nierfunctiestoornis tonen aan dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door een verminderde nierfunctie. DUTREBIS mag niet worden gegeven aan patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min (zie rubriek 4.2).

Een interactie met trimethoprim, een bestanddeel van cotrimoxazol, veroorzaakt bij therapeutische doses een toename van 40 % in de beschikbaarheid van lamivudine. Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk, tenzij de patiënt ook een nierfunctiestoornis heeft (zie rubrieken 4.5 en 4.2). Toediening van cotrimoxazol met lamivudine aan patiënten met een nierfunctiestoornis moet zorgvuldig worden afgewogen.

De schijnbare terminale halfwaardetijd van raltegravir is ongeveer 9 uur, met een kortere α -fase-halfwaardetijd (~1 uur), wat een groot deel van de AUC uitmaakt. Na toediening van een orale dosis radioactief gemerkt raltegravir werd respectievelijk ongeveer 51 en 32 % van de dosis uitgescheiden in de feces en de urine. In feces was alleen raltegravir aanwezig, het meeste hiervan is waarschijnlijk gevormd door hydrolyse van met de gal uitgescheiden raltegravirglucuronide, zoals waargenomen in preklinisch dieronderzoek. In de urine werden twee componenten, namelijk raltegravir en raltegravirglucuronide, gevonden en deze vertegenwoordigden respectievelijk ongeveer 9 en 23 % van de dosis. De belangrijkste circulerende stof was raltegravir en vertegenwoordigde ongeveer 70 % van de totale radioactiviteit; de overige radioactiviteit in het plasma was van raltegravirglucuronide.

Onderzoeken waarbij gebruik werd gemaakt van iso-enzymselectieve chemische remmers en UDP-glucuronosyltransferases (UGT's) door expressie van cDNA tonen aan dat UGT1A1 het belangrijkste enzym is dat verantwoordelijk is voor de vorming van raltegravirglucuronide. De gegevens duiden er dus op dat het belangrijkste klaringsmechanisme van raltegravir bij de mens door UGT1A1-gemedieerde glucuronidering is.

UGT1A1-polymorfisme

In een vergelijking tussen 30 proefpersonen met *28/*28-genotype en 27 proefpersonen met het wild-type genotype was de geometrisch gemiddelde ratio (90 %-BI) van de AUC 1,41 (0,96; 2,09) en de

geometrisch gemiddelde ratio van de C_{12u} was 1,91 (1,43; 2,55). Dosisaanpassing wordt niet nodig geacht bij personen met door genetisch polymorfisme verminderde UGT1A1-activiteit.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van DUTREBIS bij pediatrische patiënten is niet in klinische onderzoeken onderzocht. DUTREBIS mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar of bij patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg vanwege de doseringsvereisten in deze patiëntenpopulatie.

Het toedieningsregime van de lamivudine-component in DUTREBIS bij pediatrische patiënten is gelijk aan het toedieningsregime van het afzonderlijke bestanddeel (EPIVIR).

Raltegravir in de combinatietablet met vaste dosis van DUTREBIS (300 mg raltegravir) was niet bio-equivalent met betrekking tot C_{12} ; echter op grond van FK/FD-modellering worden geen klinisch betekenisvolle verschillen in de blootstelling aan raltegravir verwacht. Gebaseerd op modellering en simulatie, gebruikmakend van de farmacokinetische gegevens voor raltegravir bij volwassenen, werd de farmacokinetiek van raltegravir in DUTREBIS bij kinderen geëxtrapoleerd naar een blootstelling waarvan eerder al was aangetoond dat deze bij volwassenen veilig en werkzaam was.

De farmacokinetiek van DUTREBIS bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet vastgesteld.

Ouderen

Op basis van de leeftijd is geen doseringsaanpassing voor DUTREBIS vereist. De farmacokinetiek van lamivudine na toediening aan patiënten ouder dan 65 jaar is niet onderzocht; er was echter geen klinisch betekenisvol effect van de leeftijd op de farmacokinetiek van raltegravir binnen het onderzochte leeftijdsbereik (19 tot 71 jaar, met enkele (8) proefpersonen ouder dan 65).

Geslacht, ras en BMI

Op grond van geslacht, ras of BMI is geen doseringsaanpassing voor DUTREBIS vereist. Bij volwassenen was voor raltegravir geen sprake van klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen door geslacht, ras of body mass index (BMI).

Nierfunctiestoornis

Er is met DUTREBIS geen onderzoek bij personen met een nierfunctiestoornis uitgevoerd. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschikbare gegevens van de afzonderlijke bestanddelen. DUTREBIS mag niet worden gegeven aan patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min. Bij patiënten met een grotere kans op een verminderde nierfunctie moet de nierfunctie worden gecontroleerd. Als de creatinineklaring afneemt tot < 50 ml/min, moet van DUTREBIS worden overgeschakeld op een behandeling met de afzonderlijke bestanddelen (lamivudine en raltegravir). Raadpleeg de SmPC van de afzonderlijke bestanddelen van DUTREBIS voor doseringsinstructies. Omdat niet bekend is in hoeverre DUTREBIS dialyseerbaar is, moet toediening vóór een dialysesessie worden vermeden (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetische eigenschappen van lamivudine zijn vastgesteld in een kleine groep met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met een nierfunctiestoornis.

Blootstelling (AUC_{∞}), C_{max} en de halfwaardetijd namen toe met een afnemende nierfunctie (zoals weergegeven door de creatinineklaring). De schijnbare totale orale klaring (Cl/F) van lamivudine nam af naarmate de creatinineklaring daalde. T_{max} werd niet significant door de nierfunctie beïnvloed.

Voor raltegravir is de renale klaring van onveranderd geneesmiddel een minder belangrijke eliminatieroute. Bij volwassen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis werd een onderzoek naar de farmacokinetiek van raltegravir uitgevoerd. Nierinsufficiëntie werd ook beoordeeld in de samengestelde farmacokinetische analyse. Er waren geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen tussen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en gezonde proefpersonen.

Leverfunctiestoornis

Er is met DUTREBIS geen onderzoek bij personen met een leverfunctiestoornis uitgevoerd. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschikbare gegevens van de afzonderlijke bestanddelen. Bij patiënten met een lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis is voor DUTREBIS geen dosisaanpassing nodig.

De farmacokinetische eigenschappen van lamivudine zijn vastgesteld bij volwassenen met een leverfunctiestoornis. De farmacokinetische parameters werden niet beïnvloed door een afnemende leverfunctie; daarom is voor patiënten met een leverfunctiestoornis geen dosisaanpassing voor lamivudine vereist. De veiligheid en werkzaamheid van lamivudine zijn niet vastgesteld bij aanwezigheid van een gedecompenseerde leveraandoening.

Raltegravir wordt primair geëlimineerd door glucuronidering in de lever. Bij volwassenen waren geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen tussen patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis en gezonde proefpersonen. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van raltegravir is niet onderzocht (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Farmacokinetiek tijdens de zwangerschap

Na orale toediening is de farmacokinetiek van lamivudine in de late zwangerschap vergelijkbaar met die bij niet-zwangere vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is met DUTREBIS geen dieronderzoek uitgevoerd. De volgende gegevens zijn gebaseerd op de bevindingen in afzonderlijke onderzoeken met de twee bestanddelen van DUTREBIS (lamivudine en raltegravir).

Bij toxiciteitsonderzoek bij dieren ging toediening van lamivudine in zeer hoge doses niet gepaard met ernstige orgaan toxiciteit. Bij de hoogste doseringen werden kleine effecten gezien op indicatoren voor de lever- en nierfunctie samen met een incidentele afname van het gewicht van de lever. Klinisch relevante waargenomen effecten waren een afname van het aantal rode bloedcellen en neutropenie.

Met raltegravir zijn niet-klinische toxiciteitsonderzoeken, waaronder conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, ontwikkelingstoxiciteit en juveniele toxiciteit, uitgevoerd bij muizen, ratten, honden en konijnen. Effecten bij blootstelling, die beduidend hoger was dan die bij de klinische toepassing, duiden niet op bijzondere gevaren voor de mens.

Mutageniteit

Lamivudine was niet mutageen in bacteriële onderzoeken maar vertoonde, zoals vele nucleosideanalogen, activiteit in een cytogenetische *in-vitro*-test en de muis-lymfoomtest. Lamivudine was *in vivo* niet genotoxisch in doses die resulteren in een plasmaconcentratie van ongeveer 40-50 maal hoger dan de verwachte klinische plasmaspiegels. Aangezien de mutagene activiteit *in vitro* van lamivudine niet bevestigd kon worden met *in-vivo*-testen, kan geconcludeerd worden dat lamivudine geen genotoxisch risico vormt voor patiënten die behandeling ondergaan.

Bij apen werd transplacentair genotoxiciteitsonderzoek uitgevoerd waarbij zidovudine alleen werd vergeleken met de combinatie van zidovudine en lamivudine bij blootstellingen equivalent aan die bij de mens. Dit onderzoek toonde aan dat bij foetussen die *in utero* werden blootgesteld aan doses van de combinatie, sprake was van meer inbouw van nucleosideanalogen in het DNA in meerdere foetale organen en leverde ook aanwijzingen op voor meer telomeerverkorting dan bij foetussen die alleen aan zidovudine waren blootgesteld. De klinische betekenis van deze bevindingen is niet bekend.

Er werden geen aanwijzingen gezien voor mutageniteit of genotoxiciteit bij microbiële mutageneseonderzoeken *in vitro* (Ames-test), alkalische-elutietesten *in vitro* voor DNA-afbraak en *in-vitro* en *in-vivo*-chromosoomaberratiestudies uitgevoerd met raltegravir.

Carcinogeniteit

De langetermijnresultaten van carcinogeniteitstudies met lamivudine bij ratten en muizen lieten geen voor de mens relevant carcinogeen potentieel zien.

Raltegravir liet in een carcinogeniteitstudie bij muizen geen enkel carcinogeen potentieel zien. Bij de hoogste doses, 400 mg/kg/dag bij wijfjes en 250 mg/kg/dag bij mannetjes, was de systemische blootstelling vergelijkbaar met die met de klinische dosis van 400 mg tweemaal daags. Bij ratten werden bij 300 en 600 mg/kg/dag bij de wijfjes en bij 300 mg/kg/dag bij de mannetjes tumoren (plaveiselcelcarcinoom) van de neus/nasofarynx vastgesteld. Deze neoplasma's kunnen het gevolg zijn van plaatselijke afzetting en/of aspiratie van geneesmiddel op de mucosa van de neus/nasofarynx tijdens toediening via een maagsonde en daaropvolgende chronische irritatie en ontsteking; waarschijnlijk is de relevantie voor het beoogde klinische gebruik beperkt. Bij de NOAEL (no observed adverse effect level) was de systemische blootstelling vergelijkbaar met die bij de klinische dosis van 400 mg tweemaal daags. Standaard genotoxiciteitsonderzoeken naar mutageniteit en clastogeniteit waren negatief.

Ontwikkelingstoxiciteit

Bij onderzoek naar toxische effecten op de ontwikkeling van ratten en konijnen was raltegravir niet teratogeen. Een lichte toename van de incidentie van een hoger dan normaal aantal ribben werd waargenomen bij rattenjongen van drachtige ratten die waren blootgesteld aan raltegravir van ongeveer 4,4 keer de menselijke blootstelling aan 400 mg tweemaal daags op basis van de AUC_{0-24u}. Er werden geen effecten op de ontwikkeling waargenomen bij 3,4 keer de menselijke blootstelling aan 400 mg tweemaal daags op basis van de AUC_{0-24u} (zie rubriek 4.6). Soortgelijke bevindingen waren er niet bij konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hypromellose, 2910
Natriumcroscarmellose
Lactosemonohydraat
Colloïdaal siliciumdioxide,
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose

Filmomhulling

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Triacetine
Geel ijzeroxide
Indigotine (E132) aluminiumlak
Titaandioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na eerste opening van het geneesmiddel bedraagt de ('in-use') houdbaarheid 30 dagen, mits bewaard beneden 30 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles met een inductieverzegelde sluiting (HDPE) die door kinderen moeilijk te openen is.
Verpakkingsgrootte: 1 fles met 60 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/995/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maand(en) na de toekenning van de vergunning in.

Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniaale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BLSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos voor DUTREBIS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmomhulde tabletten
lamivudine/raltegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg lamivudine en 300 mg raltegravir (als kaliumzout).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/995/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

dutrebis

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Flesetiket voor DUTREBIS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmomhulde tabletten
lamivudine/raltegravir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg lamivudine en 300 mg raltegravir (als kaliumzout)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD + logo

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/995/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmomhulde tabletten lamivudine/raltegravir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

Als u de ouder bent van een kind dat DUTREBIS gebruikt, lees deze informatie dan zorgvuldig met uw kind door.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u van een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is DUTREBIS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is DUTREBIS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is DUTREBIS?

DUTREBIS is een antiretroviraal geneesmiddel (geneesmiddel tegen een bepaald type virussen) dat wordt gebruikt om een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (hiv) te behandelen. Het bevat de werkzame stoffen lamivudine en raltegravir.

- lamivudine behoort tot een groep van geneesmiddelen die nucleosideanaloge reversetranscriptaseremmers (NRTI's) worden genoemd;
- raltegravir behoort tot een groep geneesmiddelen die hiv-integrase *strand transfer*-remmers worden genoemd.

Waarvoor wordt DUTREBIS gebruikt?

DUTREBIS wordt gebruikt voor de behandeling van hiv (humaan immunodeficiëntievirus). Dit is het virus dat het verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids) veroorzaakt.

DUTREBIS wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 6 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 30 kg die zijn gediagnosticeerd met hiv. Uw arts heeft DUTREBIS voorgeschreven om uw hiv-infectie onder controle te krijgen.

Hoe werkt DUTREBIS?

Wanneer DUTREBIS wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen, kan het:

- de hoeveelheid hiv in uw bloed verminderen (dit wordt de 'virale belasting' genoemd);
- het aantal CD4-cellen verhogen (soort witte bloedcellen die belangrijk zijn voor uw afweer en de bestrijding van infecties).

Met minder hiv in het bloed kan uw afweersysteem beter werken. Dit betekent dat uw lichaam de infectie beter kan bestrijden.

DUTREBIS stopt ook de aanmaak van een enzym met de naam 'hiv-integrase'. Dit enzym heeft hiv nodig om meer virussen te maken.

DUTREBIS geneest de hiv-infectie niet.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u DUTREBIS gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Onthoud dat DUTREBIS de hiv-infectie niet geneest. Dit houdt in dat u nog steeds infecties of andere aandoeningen die met hiv samenhangen, kunt krijgen als u DUTREBIS niet inneemt zoals uw arts u heeft verteld.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt, als:

- u eerder last heeft gehad van depressie of een psychische aandoening. Depressie, waaronder gedachten aan zelfdoding en suïcidaal gedrag, is gemeld bij sommige patiënten die raltegravir (een van de geneesmiddelen in DUTREBIS) gebruiken, vooral bij patiënten die ooit eerder een depressie of psychische aandoening hebben gehad;
- u nierproblemen heeft. Uw arts kan besluiten uw dosis aan te passen door de geneesmiddelen in DUTREBIS afzonderlijk te gebruiken;
- u eerder problemen met uw lever heeft gehad, waaronder hepatitis B of C. Uw arts kan beoordelen hoe ernstig uw leveraandoening is voordat hij/zij besluit of u dit geneesmiddel kunt gebruiken. Stop niet met het gebruik van DUTREBIS zonder dat uw arts u dit adviseert.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u twijfelt), overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u DUTREBIS gaat gebruiken.

Doorgeven van hiv aan anderen

Infectie met hiv wordt verspreid door contact met bloed van, of door seksueel contact met een persoon met hiv. U kunt nog steeds hiv doorgeven wanneer u dit geneesmiddel gebruikt, hoewel het risico wordt verlaagd door effectieve behandeling. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen.

Let op bijwerkingen

DUTREBIS kan bepaalde bijwerkingen veroorzaken die u moet bespreken met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Zie rubriek 4 voor meer informatie over bijwerkingen.

Huidproblemen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u huiduitslag krijgt. Bij sommige patiënten die raltegravir gebruiken (een van de geneesmiddelen in DUTREBIS), zijn ernstige en levensbedreigende huidreacties en allergische reacties gemeld.

Spiersproblemen

Als u bij gebruik van dit geneesmiddel onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte in de spieren krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Infecties

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u verschijnselen van infectie krijgt, zoals:

- koorts en/of wanneer u zich niet lekker voelt.

Bij sommige patiënten met gevorderde hiv-infectie die eerder een opportunistische infectie (infectie die optreedt als iemand ziek is of zwakker dan normaal) hebben gehad, kunnen kort nadat begonnen is met de hiv-behandeling tekenen en verschijnselen van een ontsteking door eerdere infecties opkomen. Aangenomen wordt dat deze verschijnselen het gevolg zijn van een betere afweer van het lichaam, waardoor het lichaam in staat is om infecties te bestrijden die zonder duidelijke verschijnselen al aanwezig kunnen zijn.

Naast opportunistische infecties kunnen ook auto-immuunziekten (aandoeningen die ontstaan wanneer het afweersysteem eigen gezond lichaamssweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u verschijnselen van infectie of andere verschijnselen krijgt, zoals:

- spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of overmatige activiteit.

Lactaatacidose

Sommige mensen die DUTREBIS of soortgelijke geneesmiddelen gebruiken, kunnen last krijgen van een bijwerking die 'lactaatacidose' wordt genoemd en van een gezwollen lever. Lactaatacidose wordt veroorzaakt door ophoping van melkzuur in het lichaam. Dit is een zeldzame bijwerking (kan bij minder dan 1 op de 1000 mensen voorkomen) en als deze optreedt, is dit doorgaans het geval na enkele maanden behandeling. De toestand kan levensbedreigend zijn en uitval van inwendige organen veroorzaken.

- De kans op optreden van lactaatacidose is groter bij mensen met een leveraandoening of bij mensen met sterk overgewicht, in het bijzonder bij vrouwen.

Tijdens uw behandeling controleert uw arts u op tekenen van lactaatacidose.

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als zich bij u een van de volgende verschijnselen van lactaatacidose voordoet of als u andere verschijnselen heeft waarover u zich zorgen maakt:

- diepe, snelle, moeizame ademhaling, zich suf voelen, doof gevoel of zwakte in de armen of benen, misselijkheid of braken, maagpijn.

Botproblemen

Sommige patiënten die een combinatiebehandeling tegen hiv gebruiken, kunnen een botziekte krijgen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel doordat het bot geen bloed meer krijgt). Dit is meer waarschijnlijk bij langdurige hiv-behandeling, ernstigere schade aan het immuunsysteem, overgewicht, alcoholgebruik of bij gebruik van andere geneesmiddelen die corticosteroïden genoemd worden.

Als u één van de volgende tekenen van osteonecrose opmerkt, moet u dat aan uw arts vertellen:

- stijve of pijnlijke gewrichten (met name van heup, knie en schouder) en moeilijk bewegen.

Veranderingen in de vorm van het lichaam

Raadpleeg uw arts als u veranderingen in de vorm van uw lichaam opmerkt. Patiënten die antiretrovirale geneesmiddelen gebruiken, kunnen merken dat de vorm van hun lichaam verandert. Dit komt door een veranderde vetverdeling:

- er kan vetverlies optreden in de benen, in de armen of in het gezicht; er kan extra vet worden afgezet rondom de buik, op de borsten of rond inwendige organen; er kunnen vetbulten (soms buffelbulten genoemd) ontstaan aan de achterkant van de nek. Het is nog niet bekend waardoor deze veranderingen worden veroorzaakt en of ze op lange termijn effecten op de gezondheid zullen hebben.

Bij sommige mensen die DUTREBIS of andere antiretrovirale geneesmiddelen gebruiken, kunnen andere effecten bij bloedonderzoek worden gevonden:

- verhoogde concentratie melkzuur in het bloed, waardoor in zeldzame gevallen lactaatacidose kan ontstaan; verhoogde suiker- en vetspiegels (triglyceriden en cholesterol) in het bloed; ongevoeligheid voor insuline (waardoor, als u diabetes heeft, het nodig kan zijn uw insulinedosis te veranderen om uw bloedsuiker onder controle te houden).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

DUTREBIS is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast DUTREBIS nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. De reden hiervoor is dat DUTREBIS de werking van andere geneesmiddelen kan beïnvloeden.

DUTREBIS mag niet worden gebruikt met de volgende geneesmiddelen. Als u op dit moment één van de volgende geneesmiddelen gebruikt, onlangs gebruikt heeft of gaat gebruiken, moet u dat uw arts, apotheker of verpleegkundige vertellen:

- geneesmiddelen die lamivudine bevatten – gebruikt voor de behandeling van hiv of hepatitis B;
- geneesmiddelen die raltegravir of emtricitabine bevatten – gebruikt voor de behandeling van hiv;
- hoge doses van cotrimoxazol – gebruikt voor de behandeling van infecties;
- trimethoprim – gebruikt voor de behandeling van infecties;
- interferonen gebruikt met of zonder ribavirine – gebruikt voor de behandeling van hepatitis;
- cladribine – gebruikt voor de behandeling van haarcelleukemie;
- zuurremmende middelen die aluminium en/of magnesium bevatten – gebruikt tegen zuurbranden. Overleg met uw arts over andere geneesmiddelen die u kunt gebruiken;
- rifampicine – gebruikt voor de behandeling van bepaalde infecties, zoals tuberculose. Rifampicine kan de hoeveelheid raltegravir in uw bloed verlagen (een van de geneesmiddelen in DUTREBIS). Als u rifampicine gebruikt, kan uw arts besluiten om uw dosis aan te passen door de geneesmiddelen in DUTREBIS afzonderlijk te gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- DUTREBIS wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap.
- Vrouwen met hiv mogen hun kinderen geen borstvoeding geven omdat baby's door moedermelk met hiv geïnfecteerd kunnen raken. Bespreek met uw arts wat de beste manier is om uw baby te voeden.

Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Gebruik geen machines, rijd of rijds niet als u zich duizelig voelt na het innemen van dit geneesmiddel.

DUTREBIS filmomhulde tabletten bevatten lactose

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, overleg dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. DUTREBIS moet worden gebruikt in combinatie met andere hiv-geneesmiddelen.

Hoeveel moet u innemen?

Volwassenen, kinderen en jongeren tot 18 jaar

De aanbevolen dosering is 1 tablet tweemaal daags.

Inname van dit geneesmiddel

- Slik de tablet in zijn geheel door (zonder fijn te maken of erop te kauwen).
- Dit geneesmiddel kan met of zonder voedsel of drank worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem niet meer tabletten dan uw arts heeft aanbevolen. Neem contact op met uw arts als u te veel tabletten heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis in te nemen, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Als u dit merkt binnen 6 uur, dan moet u de tablet onmiddellijk innemen. Als u dit merkt na 6 uur, sla de tablet dan over en neem de volgende doses zoals gebruikelijk.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het is belangrijk dat u DUTREBIS precies zo inneemt als uw arts het u heeft verteld. Stop niet met het gebruik ervan, want:

- het is heel belangrijk om al uw hiv-geneesmiddelen in te nemen zoals is voorgeschreven en op de juiste momenten van de dag. Hierdoor kunnen uw geneesmiddelen beter werken. Het verlaagt ook de kans dat uw geneesmiddelen niet langer hiv kunnen bestrijden (dit wordt ook wel 'geneesmiddelresistentie' genoemd).
- Wanneer uw voorraad DUTREBIS bijna op is, haal dan een nieuwe voorraad bij uw arts of apotheek. Dit omdat het heel belangrijk is dat u nooit zonder geneesmiddelen zit, zelfs niet voor korte tijd. Bij een korte onderbreking in het gebruik van het geneesmiddel kan de hoeveelheid virus in uw bloed toenemen. Dit kan ertoe leiden dat het hiv-virus resistent wordt voor DUTREBIS en moeilijker te behandelen wordt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

DUTREBIS bevat twee geneesmiddelen: lamivudine en raltegravir. De bijwerkingen van de twee afzonderlijke geneesmiddelen in DUTREBIS staan hieronder vermeld.

Ernstige bijwerkingen

Raadpleeg onmiddellijk een arts als zich een van de volgende situaties bij u voordoet:

Deze doen zich soms voor (kunnen bij minder dan 1 op de 100 mensen voorkomen)

- herpesinfecties, waaronder gordelroos
- bloedarmoede, waaronder bloedarmoede door te weinig ijzer
- tekenen en verschijnselen van infectie of ontsteking
- psychische stoornis
- denken aan of poging tot zelfdoding
- maagontsteking
- ontsteking van de lever (hepatitis); verschijnselen van hepatitis kunnen zijn: buikpijn; misselijkheid en braken; geen hongergevoel hebben; geelzucht, dat is het geel kleuren van huid of oogwit
- leverfalen (de lever stopt met werken. Gevolgen daarvan kunnen heftige bloedingen, zwelling en ademhalingsproblemen zijn)
- allergische huiduitslag (waaronder rode vlekken of blaren, soms met vervellen en zwelling van de huid)
- bepaalde typen nierproblemen, waaronder problemen waarbij de nieren geen afvalstoffen en overtollig water uit de bloedstroom meer kunnen halen. Als afvalstoffen en water zich ophopen, kan dit effect hebben op andere delen van uw lichaam, wat mogelijk tot complicaties kan leiden.
- inname van meer geneesmiddel dan aanbevolen.

Deze doen zich zelden voor (kunnen bij minder dan 1 op de 1000 mensen voorkomen)

- lactaatacidose – tekenen zijn onder meer diepe, snelle, moeizame ademhaling, zich suf voelen, doof gevoel of zwakte in de armen of benen, misselijkheid of braken, maagpijn.

Raadpleeg onmiddellijk een arts als een van de bovengenoemde bijwerkingen zich bij u voordoet.

Andere bijwerkingen

Vaak (kunnen bij minder dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- hoofdpijn; duizelig gevoel
- misselijkheid of braken, diarree, maagpijn
- vermoeidheid, lusteloosheid, moeite met slapen (slapeloosheid)
- koorts, algeheel gevoel van onwel zijn
- spierpijn en -ongemak, gewrichtspijn
- hoesten, geïrriteerde neus of loopneus
- huiduitslag, haaruitval (alopecia)
- verminderde eetlust
- abnormale dromen; nachtmerries; abnormaal gedrag; gevoelens van diep verdriet en onwaardigheid
- draaierigheid
- opgeblazen gevoel; overmatige gasvorming in maag of darm; slechte spijsvertering; boeren
- huiduitslag (vaker gemeld in combinatie met gebruik van darunavir)
- verhoogde uitslagen van leverbloedonderzoeken; abnormale witte bloedcellen; meer vet in het bloed (zoals cholesterol en triglyceriden); hogere concentraties van enzymen uit de speekselklieren of alvleesklier

Soms (kunnen bij minder dan 1 op de 100 mensen voorkomen)

- infectie van de haarwortels; griep; huidinfectie door een virus; bovensteluchtweginfectie (zoals ontsteking van de neusholtes of holtes rond de neus, gewone verkoudheid; infectie in de lymfeklieren (klieren in de hals, onder de oksel of in de lies)
- wrat
- weinig witte bloedcellen die infecties bestrijden; pijnlijke of gezwollen klieren (lymfeklieren) in de hals, onder de oksel en in de lies
- allergische reactie
- verhoogde eetlust; diabetes; hoge bloedsuikerwaarden; hevige dorst; sterk gewichtsverlies; veranderingen in lichaamsvet
- zich angstig voelen; gevoel van verwardheid; neerslachtigheid; stemmingswisselingen; paniekaanval
- geheugenverlies; pijn in de hand door zenuwbeknelling; aandachtsstoornis; duizeligheid bij snelle houdingsverandering; abnormale smaak; meer slaperigheid; lusteloosheid; vergeetachtigheid; migraine; verminderde tastzin, gevoelloosheid of zwakte in armen en/of benen; tintelingen; slaperigheid; spanningshoofdpijn; beven; slecht slapen
- problemen met het gezichtsvermogen
- zoemen, sissen, fluiten, suizen of ander aanhoudend geluid in de oren
- hartkloppingen; langzame hartslag; snelle of onregelmatige hartslag
- opvliegers; hoge bloeddruk
- ruwe, rasperige of geforceerde stem; bloedneus; neusverstopping
- pijn in de bovenbuik; ongemak in de endeldarm; verstopping (obstipatie); droge mond; zuurbranden; pijn bij het slikken; ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis); zweer of pijnlijke plek in de maag of het bovenste deel van de darm; bloeding uit de anus; onaangenaam gevoel in de maag; ontsteking van het tandvlees; gezwollen, rode, pijnlijke tong
- ophoping van vet in de lever

- acne; ongebruikelijke haaruitval of dunner worden van het haar; roodheid van de huid; ongewone verdeling van vet over het lichaam, waarbij er vet van de armen, de benen en het gezicht kan verdwijnen en er vet rond de buik kan bijkomen; overmatig zweten; nachtelijk zweten; verdikking van de huid en jeuk door veel krabben; huidbeschadiging; droge huid
- rugpijn; pijn in de botten/spieren; gevoeligheid of zwakte van spieren; nekpijn; pijn in armen of benen; peesontsteking; minder mineralen in het bot
- nierstenen; 's nachts plassen; niercyste
- erectiestoornis; borstvergroting bij mannen; menopauzale verschijnselen
- onaangenaam gevoel op de borst; koude rillingen; zwelling van het gezicht; zich schrikachtig voelen; bobbel in de hals; zwelling van handen, enkels of voeten; pijn
- bloedonderzoek waaruit een verminderd aantal bloedplaatjes blijkt (een soort cel waardoor het bloed kan stollen); bloedonderzoek waaruit blijkt dat de nieren minder goed werken; meer spierenzymen in het bloed; suiker in de urine; rode bloedcellen in de urine; gewichtstoename; grotere tailleomvang; minder eiwit (albumine) in het bloed; langere stollingstijd van het bloed; bloedonderzoek waaruit een laag aantal rode bloedcellen blijkt (bloedarmoede of anemie)

Zelden (kunnen bij minder dan 1 op de 1000 mensen voorkomen)

- ernstige allergische reactie, waardoor het gezicht, de tong of de keel opzwellt met mogelijk slik- of ademhalingsproblemen
- afbraak van spierweefsel
- leverproblemen, zoals geel kleuren van huid of oogwit, een vergrote of vervette lever
- bloedonderzoek waaruit een stijging van het enzym amylase blijkt

Zeer zelden (kunnen bij minder dan 1 op de 10.000 mensen voorkomen)

- bloedonderzoek waaruit blijkt dat het beenmerg niet in staat is om nieuwe rode bloedcellen te maken (zuivere rodebloedcellaplasie)

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

- hyperactiviteit

Tijdens behandeling met raltegravir zijn er meldingen gedaan van pijn, gevoeligheid of zwakte in de spieren.

Patiënten met hiv hebben een hoger risico op het krijgen van kanker dan patiënten zonder deze ziekte. In klinische studies was het aantal patiënten met hiv die raltegravir gebruikten en die kanker kregen, vergelijkbaar met dat van patiënten die andere hiv-geneesmiddelen gebruikten.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u last krijgt van een van de hierboven genoemde bijwerkingen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn lamivudine en raltegravir. Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg lamivudine en 300 mg raltegravir (als kaliumzout).
- De andere stoffen in dit middel zijn: hypromellose (2910), natriumcroscarmellose lactosemonohydraat, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat en microkristallijne cellulose. Daarnaast bevat de filmomhulling de volgende niet-werkzame stoffen: hypromellose, lactosemonohydraat, triacetine, geel ijzeroxide, indigotine (E132) aluminiumlak en titaandioxide.

Hoe ziet DUTREBIS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tablet is een ovale, groene tablet met het getal '144' aan een zijde. Er is één verpakkingsgrootte beschikbaar: 1 fles met 60 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

BE/LU

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

LT

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

BG

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

HU

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

CZ

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

MT

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

DK

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

NL

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

DE

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

NO

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 073 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

LV

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
docc_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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}>.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).