

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

DUTREBIS 150 mg /300 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg lamivudin og 300 mg raltegravir (som kalium).

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 39,70 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Grønn, oval tablett merket med "144" på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

DUTREBIS er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av HIV-1-infeksjon (humant immunsviktvirus) hos voksne ungdom og barn fra 6 år og som veier 30 kg eller mer, og som ikke har nåværende eller tidligere påvist virusresistens mot antivirale midler av typen InSTI (Integrase Strand Transfer Inhibitor) og NRTI (Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres av en lege med erfaring innen behandling av HIV-infeksjon.

Dosering

DUTREBIS bør brukes i kombinasjon med annen aktiv antiretroviral behandling (ART) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Voksne, ungdom og barn (6 til 11 år og som veier 30 kg eller mer)

Den anbefalte dosen er én tablett (150 mg lamivudin/300 mg raltegravir) to ganger daglig.

Raltegravir finnes også som en tyggetablett til bruk hos barn som veier 11 kg eller mer, og som et granulat til mikstur til bruk hos spedbarn og småbarn fra 4 uker som veier mer enn 3 kg og under 20 kg. For ytterligere doseringsinformasjon henvises det til preparatomtalene til tyggetabletten og granulat til mikstur.

Lamivudin finnes også som en mikstur til bruk hos barn over tre måneder som veier under 14 kg, eller til pasienter som ikke kan svelge tabletter.

Maksimumsdose er én tablett to ganger daglig.

Anbefaling ved uteglemt dose

Hvis det ikke har gått mer enn 6 timer siden pasienten vanligvis skulle ha tatt DUTREBIS, bør den foreskrevne dosen med DUTREBIS tas så snart som mulig. Hvis det har gått mer enn 6 timer siden

dosen vanligvis skulle ha vært tatt, bør den uteglemte dosen ikke tas. Pasienten skal gjenoppta vanlig doseringsregime.

Eldre

Det foreligger begrenset informasjon angående bruk av lamivudin og raltegravir hos eldre (se pkt. 5.2). DUTREBIS bør derfor brukes med forsiktighet hos denne populasjonen. Da lamivudin i vesentlig grad utskilles via nyrene, og eldre mennesker har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, bør nyrefunksjonen overvåkes. Reduksjon i nyrefunksjonen kan nødvendiggjøre justering av DUTREBIS til et regime med enkeltkomponentene (lamivudin og raltegravir). Det henvises til preparatomtaler for enkeltkomponentene i DUTREBIS for doseringsinstruksjoner.

Nedsatt nyrefunksjon

DUTREBIS skal ikke gis til pasienter med kreatininclearance <50 ml/min. Nyrefunksjon bør overvåkes hos pasienter som har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon. Dersom kreatininclearance reduseres til <50 ml/min, skal DUTREBIS endres til et regime med enkeltkomponentene (lamivudin og raltegravir). Se preparatomtalene for enkeltkomponentene i DUTREBIS for doseringsanbefalinger. Siden det er ukjent i hvilken grad DUTREBIS kan dialyseres, bør dosering før en dialyseøkt unngås (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for DUTREBIS hos pasienter med let til moderat nedsatt leverfunksjon. Sikkerhet og effekt ved bruk av lamivudin og raltegravir hos pasienter med underliggende alvorlige leversykdommer er ikke fastslått. DUTREBIS bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

DUTREBIS skal ikke brukes hos barn under 6 år. Ved dosering til barn under 6 år og barn som veier mindre enn 30 kg, er det påkrevet med vektbasert dosejustering for hvert av virkestoffene i DUTREBIS. Se preparatomtalene for de enkelte virkestoffene i DUTREBIS for doseringsanbefalinger.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

DUTREBIS tabletter kan administreres med eller uten mat.

Tablettene skal svelges hele, uten å knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsel og forsiktighetsregler

DUTREBIS anbefales ikke som monoterapi.

Depresjon

Depresjon, inkludert selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, er rapportert med raltegravir, spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiatrisk lidelse i anamnesen. Forsiktighet bør utvises ved bruk hos pasienter med depresjon eller psykiatrisk lidelse i anamnesen.

Nedsatt nyrefunksjon

DUTREBIS bør ikke gis til pasienter med kreatininclearance <50 ml/min. Nyrefunksjonen bør overvåkes hos pasienter som har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon. Dersom kreatininclearance reduseres til <50 ml/min, skal DUTREBIS endres til et regime med enkeltkomponentene (lamivudin og raltegravir) (se pkt. 4.2). Det henvises til preparatomtaler for enkeltkomponentene i DUTREBIS for doseringsanbefalinger.

Opportunistiske infeksjoner

Pasienter som får lamivudin eller enhver annen ART, kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner av HIV-infeksjon og bør derfor holdes under nøye klinisk observasjon av leger med erfaring i behandling av pasienter med HIV-relaterte sykdommer.

Overføring av HIV

Pasientene bør informeres om at nåværende antiretrovirale behandling ikke helbreder HIV og ikke har blitt vist å forhindre risikoen for overføring av HIV til andre gjennom blodkontakt. Selv om det er vist at effektiv viral suppressjon med antiretroviral behandling kan redusere risikoen for seksuell overføring betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Virologisk svikt og resistensutvikling

Det har generelt blitt sett en betydelig inter- og intraindividuell variabilitet i farmakokinetikken til raltegravir (se pkt. 4.5 og 5.2).

Raltegravir har en relativt lav genetisk barriere for resistens. DUTREBIS bør derfor, når det er mulig, administreres med en annen aktiv ART for å minimere potensialet for virologisk svikt og resistensutvikling (se pkt. 5.1).

Pankreatitt

Tilfeller av pankreatitt har i sjeldne tilfeller forekommet med lamivudin. Det er imidlertid ikke klart hvorvidt disse tilfellene skyldtes ART eller den underliggende HIV-sykdommen. Behandling med DUTREBIS bør stoppes umiddelbart dersom det oppstår kliniske tegn, symptomer eller unormale laboratorieverdier som tyder på pankreatitt.

Laktacidose

Laktacidose, vanligvis forbundet med hepatomegali, og hepatisk steatose har vært rapportert ved bruk av nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTI) som lamivudin. Tidlige symptomer (symptomatisk hyperlaktatemi) inkluderer godartede fordøyelsessymptomer (kvalme, oppkast og magesmerter), uspesifikk uvelhet, manglende appetitt, vekttap, respiratoriske symptomer (rask og/eller dyp pust) eller neurologiske symptomer (inkludert motorisk svekkelse).

Laktacidose har en høy dødelighet og kan være forbundet med pankreatitt, leversvikt eller nyresvikt.

Laktacidose oppstod vanligvis etter noen få eller flere måneders behandling.

Behandling med NRTIer bør seponeres ved symptomatisk hyperlaktatemi og metabolsk acidose/laktacidose, progressiv hepatomegali eller raskt stigende aminotransferasenivåer.

Forsiktighet bør utvises ved administrering av NRTIer til enhver pasient (spesielt overvektige kvinner) med hepatomegali, hepatitt eller andre kjente risikofaktorer for leversykdom og hepatisk steatose (inkludert visse legemidler og alkohol). Pasienter med samtidig hepatitt C-infeksjon og som behandles med alfa-interferon og ribavirin, kan utgjøre en spesiell risiko.

Pasienter med økt risiko skal følges opp nøye.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av DUTREBIS er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Sikkerhet og effekt av lamivudin og raltegravir hos pasienter med underliggende alvorlige leversykdommer er ikke fastslått. Derfor bør DUTREBIS brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon i anamnesen, inkludert kronisk hepatitt, har en økt frekvens av

unormal leverfunksjon under antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART) og bør overvåkes i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, bør det vurderes å avbryte eller seponere behandlingen.

Pasienter med HIV og samtidig hepatitt B eller C-infeksjon

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med ART, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Leger bør følge gjeldende retningslinjer for behandling av HIV for optimal håndtering av HIV-infeksjon hos pasienter som samtidig er infisert med HBV. Ved samtidig antiviral behandling mot hepatitt B eller C, henvises det til relevant produktinformasjon for disse legemidlene. Hvis DUTREBIS seponeres hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt B-virus anbefales regelmessige leverfunksjonstester og måling av markører for HBV-replikasjon, ettersom seponering av lamivudin kan medføre en akutt forverring av hepatitt.

Osteonekrose

Selv om etiologien antas å være multifaktoriell (inkludert bruk av kortikosteroider, alkoholinntak, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks) er det rapportert om tilfeller av osteonekrose, spesielt hos pasienter med langt fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering for CART. Pasientene bør rådes til å søke medisinsk rådgivning dersom de opplever velking og smerter i ledd, leddstivhet eller bevegelsesvansker.

Lipodystrofi

CART er forbundet med omfordeling av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-pasienter. Langtidseffektene av disse hendelsene er foreløpig ukjent. Kunnskap om mekanismen er ufullstendig. En sammenheng mellom visceral lipomatose og proteasehemmere (PI) og lipodystrofi og NRTIer har blitt foreslått som en hypotese. En høyere risiko for lipodystrofi har blitt forbundet med individuelle faktorer slik som høy alder, og med legemiddelrelaterte faktorer slik som lenger varighet av ART og tilhørende metabolske forstyrrelser. Klinisk undersøkelser bør omfatte vurdering av fysiske tegn på omfordeling av fett. Det bør tas hensyn til målinger av fastende serumlipider og blodglukose. Lipidforstyrrelser bør håndteres klinisk hensiktsmessig (se pkt. 4.8).

Immun reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART) kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener som kan forårsake alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Vanligvis sees slike reaksjoner i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis carinii*. Ethvert symptom på inflammasjon bør evalueres, og behandling igangsettes om nødvendig. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Mitokondriell dysfunksjon

Nukleosid og nukleotid reverstranskriptasehemmere er vist å forårsake en varierende grad av mitokondriell skade *in vitro* og *in vivo*. Det har vært rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn eksponert for nukleotid reverstranskriptasehemmere *in utero* og/eller postnalt. De viktigste rapporterte bivirkningene er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene er ofte forbigående. Enkelte sent innsettende nevrologiske forstyrrelser er rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Det er ikke kjent om de nevrologiske forstyrrelsene er forbigående eller varige. Ethvert barn som har vært eksponert for nukleosid og nukleotid reverstranskriptasehemmere *in utero*, selv HIV-negative barn, bør følges opp både klinisk og med laboratorietester og utredes fullstendig med henblikk på mulig mitokondriell dysfunksjon ved relevante tegn eller symptomer.

Myopati og rabdomyolyse

Myopati og rabdomyolyse har blitt rapportert med raltegravir. DUTREBIS bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt myopati eller rabdomyolyse eller har andre predisponerende faktorer, inkludert andre legemidler forbundet med disse tilstandene (se pkt. 4.8).

Samtidig administrering av andre legemidler

DUTREBIS skal ikke tas sammen med andre legemidler som inneholder lamivudin, raltegravir eller legemidler som inneholder emtricitabin.

Kombinasjonen lamivudin med kladribin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av raltegravir med aluminium- og magnesium-antacida ga nedsatt plasmakonsentrasjon av raltegravir. Samtidig administrering av DUTREBIS med aluminium- og/eller magnesium antacida anbefales ikke (se pkt. 4.5).

DUTREBIS bør ikke gis samtidig med rifampicin pga. redusert plasmakonsentrasjon av raltegravir (se pkt. 4.5). Innvirkningen på effekten av raltegravir er ukjent. Dersom administrering av rifampicin ikke kan unngås, kan DUTREBIS byttes til et regime med enkeltkomponentene (lamivudin og raltegravir). Det henvises til preparatomtaler for enkeltkomponentene i DUTREBIS for doseringsinstruksjoner.

I tillegg bør forsiktighet også utvises når DUTREBIS gis sammen med andre sterke induktorer av uridindifosfatglukuronyltransferase (UGT) 1A1.

Alvorlige hud- og overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige, potensielt livstruende og dødelige hudreaksjoner har blitt rapportert hos pasienter som tar DUTREBIS, i de fleste tilfeller samtidig med andre legemidler som er forbundet med disse reaksjonene. Disse inkluderer tilfeller av Stevens-Johnson's syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Overfølsomhetsreaksjoner har også vært rapportert, og disse var kjennetegnet ved utslett, konstitusjonelle funn og enkelte ganger nedsatt organfunksjon, inkludert leversvikt. Seponer DUTREBIS og andre mistenkte virkestoffer umiddelbart dersom tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner eller overfølsomhetsreaksjoner oppstår (inkludert, men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett med feber, illebefinnende, fatigue, smerter i muskler eller ledd, blemmer, munnsår, konjunktivitt, ansiktssødem, hepatitt, eosinofili, angioødem). Klinisk status, inkludert leveraminotransferaser, bør overvåkes og egnet behandling igangsettes. Forsinket seponering av behandling med DUTREBIS eller andre mistenkte virkestoffer etter utvikling av alvorlig utslett, kan føre til en livstruende reaksjon.

Utslett

Utslett forekom hyppigere hos tidligere behandlede pasienter som fikk behandlingsregimer som inneholdt raltegravir + darunavir sammenlignet med pasienter som fikk raltegravir uten darunavir eller darunavir uten raltegravir (se pkt. 4.8).

Laktose

DUTREBIS filmdrasjerte tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Da DUTREBIS inneholder lamivudin og raltegravir, kan enhver interaksjon som er identifisert med disse substansene individuelt, også forekomme med DUTREBIS. Interaksjonsstudier med disse substansene er kun gjennomført hos voksne.

Metabolisering av lamivudin involverer ikke CYP3A, noe som gjør at interaksjoner med legemidler som metaboliseres via dette systemet (f.eks. P1er) er usannsynlig.

In vitro-studier indikerer at raltegravir ikke er et substrat for cytokrom P450 (CYP)-enzymer, ikke hemmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A, ikke induserer CYP3A4 og ikke hemmer P-glykoproteinmediert transport. Basert på disse dataene forventes det ikke at raltegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for disse enzymene eller P-glykoprotein.

Lamivudin elimineres hovedsakelig via aktiv renal sekresjon via det organiske kationtransportsystemet. Muligheten for interaksjoner med andre legemidler som gis samtidig bør vurderes, særlig når hovedvei for eliminasjon er aktiv renal sekresjon via det organiske kationtransportsystemet, som for eksempel trimetoprim. Andre legemidler (f.eks. ranitidin, cimetidin) utskilles kun delvis via denne mekanismen og er vist ikke å interagere med lamivudin. NRTIer (f.eks. didanosin, zidovudin) elimineres ikke via denne mekanismen, og det er usannsynlig at de interagerer med lamivudin.

Basert på *in vitro* og *in vivo* studier elimineres raltegravir hovedsakelig ved metabolisme via en UGT1A1-mediert glukuronideringsvei.

Til tross for at *in vitro*-studier indikerte at raltegravir ikke er en hemmer av UDP-glukuronosyltransferasene (UGT) 1A1 og 2B7, tyder en klinisk studie på at noe hemming av UGT1A1 kan forekomme *in vivo*, basert på observerte effekter på bilirubin-glukuronidering. Det er imidlertid ikke sannsynlig at effekten er så stor at det resulterer i klinisk viktige legemiddelinteraksjoner.

Betydelig inter- og intraindividuell variabilitet ble sett i farmakokinetikken til raltegravir. Følgende informasjon angående legemiddelinteraksjoner er basert på geometriske gjennomsnittsverdier. Effekten for den enkelte pasient kan ikke forutsis nøyaktig.

I en legemiddelinteraksjonsstudie med DUTREBIS og etravirin var det ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner mellom raltegravir og etravirin med hensyn til raltegravir. Ingen dosejustering er nødvendig når disse substansene gis samtidig.

Administrering av trimetoprim/sulfametoksazol 160 mg/800 mg ga 40 % økning i lamivudineksponering pga. trimetoprim-komponenten. Sulfametoksazol-komponenten interagerer ikke. Med mindre pasienten har nedsatt nyrefunksjon, er imidlertid ikke dosejustering av DUTREBIS nødvendig (se pkt. 4.2). Lamivudin har ingen effekt på farmakokinetikken til trimetoprim eller sulfametoksazol. Når samtidig administrering med DUTREBIS er nødvendig, skal pasientene overvåkes klinisk. Samtidig administrering av DUTREBIS med høye doser av kotrimoksazol til behandling av *Pneumocystis carinii*-pneumoni (PCP) og toksoplasmose bør unngås.

En moderat økning i C_{max} (28 %) for zidovudin ble observert ved samtidig inntak av lamivudin. Den totale eksponering (AUC) ble imidlertid ikke betydelig endret. Zidovudin hadde ingen effekt på farmakokinetikken til lamivudin (se pkt. 5.2).

In vitro hemmer lamivudin den intracellulære fosforyleringen av kladribin, som kan medføre en mulig risiko for tap av effekt av kladribin dersom disse legemidlene kombineres klinisk. Enkelte kliniske funn støtter også en mulig interaksjon mellom lamivudin og kladribin. Samtidig bruk av lamivudin og kladribin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

I interaksjonsstudier hadde raltegravir ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til etravirin, maraviroc, tenofovir, hormonelle prevensjonsmidler, metadon, midazolam eller boceprevir.

I noen studier resulterte samtidig administrering av raltegravir og darunavir i en beskjeden reduksjon av plasmakonsentrasjonen til darunavir. Mekanismen bak denne effekten er ukjent. Effekten av raltegravir på plasmakonsentrasjonen av darunavir ser imidlertid ikke ut til å være klinisk relevant.

DUTREBIS skal ikke gis samtidig med rifampicin. Rifampicin reduserer plasmakonsentrasjonen av raltegravir, men innvirkningen på effekten av raltegravir er ukjent. Hvis samtidig administrering med rifampicin imidlertid ikke kan unngås, kan DUTREBIS endres til et regime med enkeltkomponentene (lamivudin og raltegravir). Det henvises til preparatomtaler for enkeltkomponentene i DUTREBIS for doseringsinstruksjoner. Gitt at raltegravir metaboliseres hovedsakelig via UGT1A1, skal forsiktighet utvises når DUTREBIS gis samtidig med andre sterke induktorer av UGT1A1. Virkningen av andre sterke induktorer av legemiddelmetaboliserende enzymer, som fenytoin og fenobarbital, på UGT1A1 er ukjent. Andre mindre potente induktorer (f.eks. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoider, johannesurt, pioglitazon) kan brukes sammen med DUTREBIS.

Samtidig administrering av DUTREBIS med legemidler som er kjente potente hemmere av UGT1A1 (f.eks. atazanavir), kan øke plasmanivået av raltegravir. Mindre potente UGT1A1-hemmere (f.eks. indinavir, saquinavir) kan også øke plasmanivået av raltegravir, men i mindre grad enn atazanavir. I tillegg kan tenofovir øke plasmanivået av raltegravir, men mekanismen bak denne effekten er ukjent (se tabell 1). I kliniske studier brukte en stor andel av pasientene atazanavir og/eller tenofovir, begge virkestoffer som fører til en økning i plasmanivået av raltegravir ved optimalisert bakgrunnsbehandling. Sikkerhetsprofilen hos pasienter som fikk atazanavir og/eller tenofovir var stort sett lik sikkerhetsprofilen hos pasienter som ikke ble behandlet med disse substansene. Dosejustering av DUTREBIS er derfor ikke nødvendig.

Samtidig administrering av DUTREBIS og antacida som inneholder divivalente metalliske kationer kan redusere raltegravir-absorpsjonen ved chelatdannelse som fører til reduksjon av plasmanivået av raltegravir. Inntak av antacida med aluminium og magnesium innen 6 timer etter administrering av DUTREBIS, reduserer plasmanivået av raltegravir signifikant. Samtidig administrering av DUTREBIS og aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida er derfor ikke anbefalt. Samtidig administrering av DUTREBIS og kalsiumkarbonatholdige antacida reduserte plasmanivået av raltegravir, men denne interaksjonen anses ikke å være klinisk relevant. Det kreves derfor ingen dosejustering når DUTREBIS administreres samtidig med antacida som inneholder kalsiumkarbonat.

Samtidig administrering av DUTREBIS og andre substanser som øker gastrisk pH (f.eks. omeprazol og famotidin) kan gi økt absorpsjon av raltegravir og føre til økt plasmanivå av raltegravir (se tabell 1). Sikkerhetsprofilene til undergruppen av pasienter i fase III-studier som tok protonpumpehemmere eller H₂-antagonister, var sammenlignbare med de som ikke tok disse antacida. Dosejustering av DUTREBIS er derfor ikke påkrevd ved bruk av protonpumpehemmere eller H₂-antagonister.

Interaksjoner mellom komponentene i DUTREBIS og samtidig administrerte legemidler er vist i tabell 1 nedenfor.

Tabell 1
Farmakokinetiske interaksjonsdata mellom enkeltkomponentene i DUTREBIS og andre legemidler

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering med DUTREBIS
ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER		
<i>Proteasehemmere (PI)</i>		
atazanavir /ritonavir /raltegravir (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 41 % raltegravir C _{12t} ↑ 77 % raltegravir C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1 hemming)	Ingen dosejustering nødvendig for DUTREBIS.
atazanavir /ritonavir /lamivudin	Interaksjonen ikke undersøkt	

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering med DUTREBIS
tipranavir /ritonavir /raltegravir (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 24 % raltegravir C _{12t} ↓ 55 % raltegravir C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1-induksjon)	Ingen dosejustering nødvendig for DUTREBIS.
tipranavir /ritonavir /lamivudin	Interaksjonen ikke undersøkt	
Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIer)		
efavirenz /raltegravir (raltegravir 400 mg enkeltdose)	raltegravir AUC ↓ 36 % raltegravir C _{12t} ↓ 21 % raltegravir C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1-induksjon)	Ingen dosejustering nødvendig for DUTREBIS.
efavirenz /lamivudin	Interaksjonen ikke undersøkt	
etravirine /raltegravir (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 10 % raltegravir C _{12t} ↓ 34 % raltegravir C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 induksjon) etravirin AUC ↑ 10 % etravirin C _{12t} ↑ 17 % etravirin C _{max} ↑ 4 %	Ingen dosejustering nødvendig for DUTREBIS eller etravirin.
etravirin /DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamivudin/300 mg raltegravir)	raltegravir AUC ↑ 18 % raltegravir C _{max} ↑ 20 % raltegravir C _{12t} ↓ 14 %	
Nukleosid/tid reverstranskriptasehemmere (NRTIer)		
emtricitabin	DUTREBIS er ikke undersøkt	DUTREBIS anbefales ikke brukt i kombinasjon med preparater som inneholder emtricitabin, siden både lamivudin (i DUTREBIS) og emtricitabin er cytidinanaloger (risiko for intracellulære interaksjoner, se pkt. 4.4).
tenofovir /raltegravir (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 49 % raltegravir C _{12t} ↑ 3 % raltegravir C _{max} ↑ 64 % (ukjent interaksjonsmekanisme) tenofovir AUC ↓ 10 % tenofovir C _{24t} ↓ 13 % tenofovir C _{max} ↓ 23 %	Ingen dosejustering nødvendig for DUTREBIS eller tenofovirdisoproksilfumarat.
tenofovir /lamivudin	Interaksjonen ikke undersøkt	
zidovudin /lamivudin	lamivudin PK ↔ zidovudin C _{max} ↑ 28 % zidovudin AUC ↔	Ingen dosejustering nødvendig for DUTREBIS eller zidovudin.
zidovudin /raltegravir	Interaksjonen ikke undersøkt	
kladribin /raltegravir	Interaksjonen ikke undersøkt	Samtidig bruk av DUTREBIS

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering med DUTREBIS
kladribin /lamivudin	Mulige interaksjoner mellom lamivudin og kladribin pga. hemming av intracellulær fosforylering av kladribin ved lamivudin.	med kladribin anbefales ikke.
<i>CCR5-hemmere</i>		
maraviroc /raltegravir (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 37 % raltegravir C _{12t} ↓ 28 % raltegravir C _{max} ↓ 33 % (ukjent interaksjonsmekanisme) maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C _{12t} ↓ 10 % maraviroc C _{max} ↓ 21 %	Ingen dosejustering nødvendig for DUTREBIS eller maraviroc.
maraviroc /lamivudin	Interaksjonen ikke undersøkt	
ANTIVIRALE MIDLER MOT HCV		
<i>NS3/4A proteasehemmere (PI)</i>		
boceprevir /raltegravir (raltegravir 400 mg enkeltdose)	raltegravir AUC ↑ 4 % raltegravir C _{12t} ↓ 25 % raltegravir C _{max} ↑ 11 % boceprevir AUC ↓ 2 % boceprevir C _{12t} ↓ 25 % boceprevir C _{max} ↓ 4 % (ukjent interaksjonsmekanisme)	Ingen dosejustering nødvendig for DUTREBIS eller boceprevir.
boceprevir /lamivudin	Interaksjonen ikke undersøkt	
ANTIMIKROBIELLE LEGEMIDLER		
<i>Antimykobakterielle legemidler</i>		
rifampicin /raltegravir (raltegravir 400 mg enkeltdose)	raltegravir AUC ↓ 40 % raltegravir C _{12t} ↓ 61 % raltegravir C _{max} ↓ 38 % (UGT1A1-induksjon)	Samtidig administrering av rifampicin med DUTREBIS anbefales ikke. Hvis samtidig administrering med rifampicin ikke kan unngås, kan DUTREBIS byttes til et regime av enkeltkomponentene (lamivudin og raltegravir). Det henvises til preparatomtaler for enkeltkomponentene i DUTREBIS for doseringsinstruksjoner (se pkt. 4.4).
rifampicin /lamivudin	Interaksjonen ikke undersøkt	
trimetoprim /sulfametoksazol /raltegravir	Interaksjonen ikke undersøkt	Ingen dosejustering nødvendig for DUTREBIS eller

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering med DUTREBIS
trimetoprim /sulfametoksazol /lamivudin	lamivudin AUC ↑40 % trimetoprim PK ↔ sulfametoksazol PK ↔	trimetoprim /sulfametoksazol, med mindre pasienten har nedsatt nyrefunksjon (se pkt 4.2). Samtidig administrering av DUTREBIS med høye doser av kotrimoksazol til behandling av <i>Pneumocystis carinii</i> -pneumoni (PCP) og toksoplasmose skal unngås.
SEDATIVA		
midazolam /raltegravir (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	midazolam AUC ↓ 8 % midazolam C _{max} ↑ 3 %	Ingen dosejustering nødvendig for DUTREBIS eller midazolam.
midazolam /lamivudin	Interaksjonen ikke undersøkt	Disse resultatene indikerer at raltegravir ikke er en induktor eller hemmer av CYP3A4, og det er derfor ikke forventet at raltegravir vil påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for CYP3A4.
METALLKATION-ANTACIDA		
aluminium- og magnesium- hydroksidholdige antacida /raltegravir (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 49 % raltegravir C _{12t} ↓ 63 % raltegravir C _{max} ↓ 44 % <u>2 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51 % raltegravir C _{12t} ↓ 56 % raltegravir C _{max} ↓ 51 % <u>2 timer etter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30 % raltegravir C _{12t} ↓ 57 % raltegravir C _{max} ↓ 24 % <u>6 timer før raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C _{12t} ↓ 50 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % <u>6 timer etter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C _{12t} ↓ 49 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % (chelatdannelse av metallkationer)	Aluminium- og magnesiumholdige antacida reduserer plasmanivået av raltegravir. Samtidig administrering av DUTREBIS med aluminium- og/eller magnesiumholdige antacida er ikke anbefalt.

Legemidler etter terapiområde	Interaksjon (mekanisme, hvis kjent)	Anbefalinger angående samtidig administrering med DUTREBIS
aluminium- og magnesium- hydroksidholdige antacida /lamivudin	Interaksjonen ikke undersøkt	Ingen dosejustering nødvendig for DUTREBIS.
kalsiumkarbonatholdige antacida /raltegravir (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	raltegravir AUC ↓ 55 % raltegravir C _{12t} ↓ 32 % raltegravir C _{max} ↓ 52 % (chelatladdannelse av metallkationer)	
kalsiumkarbonatholdige antacida /lamivudin	Interaksjonen ikke undersøkt	
H2-RESEPTORANTAGONISTER OG PROTONPUMPEHEMMERE		
omeprazol /raltegravir (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 37 % raltegravir C _{12t} ↑ 24 % raltegravir C _{max} ↑ 51 % (økt oppløselighet)	Ingen dosejustering nødvendig for DUTREBIS.
omeprazol /lamivudin	Interaksjonen ikke undersøkt	
famotidin /raltegravir (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 44 % raltegravir C _{12t} ↑ 6 % raltegravir C _{max} ↑ 50 % (økt oppløselighet)	
famotidin /lamivudin	Interaksjonen ikke undersøkt	
HORMONELLE PREVENSMIDLER		
Etinyløstradiol Norelgestromin /raltegravir (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	Etinyløstradiol AUC ↓ 2 % Etinyløstradiol C _{max} ↑ 6 % Norelgestromin AUC ↑ 14 % Norelgestromin C _{max} ↑ 29 %	Ingen dosejustering nødvendig for DUTREBIS eller hormonelle prevensjonsmidler (østrogen- og/eller progesteronbaserte).
Etinyløstradiol Norelgestromin /lamivudin	Interaksjonen ikke undersøkt	
OPIOIDANALGETIKA		
metadon /raltegravir (raltegravir 400 mg to ganger daglig)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Ingen dosejustering nødvendig for DUTREBIS eller metadon.
metadon /lamivudin	Interaksjonen ikke undersøkt	

4.6 Fortetting, graviditet og amming

Graviditet
DUTREBIS bør ikke brukes under graviditet.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for bruk av raltegravir hos gravide kvinner. En stor mengde data på gravide kvinner som fikk administrert lamivudin (mer enn 1000 eksponerte tilfeller) indikerer imidlertid ingen toksisk misdannelse. Dyrestudier med raltegravir har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent.

Hos pasienter med samtidig hepatittinfeksjon som blir behandlet med DUTREBIS, og som deretter blir gravide, bør det foretas en vurdering av muligheten for et tilbakefall av hepatitt ved seponering av DUTREBIS.

Mitokondriell dysfunksjon

Nukleosid og nukleotid reverstranskriptasehemmere har *in vitro* og *in vivo* vist seg å forårsake en varierende grad av mitokondriskade. Det har vært rapporter på mitokondriell dysfunksjon hos spedbarn eksponert for nukleosid reverstranskriptasehemmere *in utero* og/eller postnatalt (se pkt. 4.4).

Antiretroviralt graviditetsregister

For å overvåke det maternell-føtale utfallet hos pasienter som ved en feiltagelse fikk DUTREBIS under graviditeten, er det etablert et antiretroviralt graviditetsregister. Leger oppfordres til å registrere pasienter i dette registeret.

Når man bestemmer seg for å behandle HIV-infeksjon hos gravide kvinner med antiretrovirale legemidler, og dermed redusere risiko for vertikal HIV-overføring til den nyfødte, bør som en generell regel dyredata og klinisk erfaring hos gravide kvinner vurderes for å vurdere fosterets sikkerhet.

Amming

Amming anbefales ikke ved bruk av DUTREBIS. Generelt anbefales det at mødre med HIV-infeksjon ikke ammer barna sine, for å forhindre overføring av HIV.

Etter oral administrering ble lamivudin utskilt i morsmelk i samme konsentrasjon som gjenfinnes i serum.

Det er ikke kjent om raltegravir utskilles i human morsmelk. Raltegravir utskilles imidlertid i melken hos diegivende rotter. En maternell dose på 600 mg/kg/dag gitt til rotter, ga en gjennomsnittlig legemiddelkonsentrasjon i morsmelken som var ca. 3 ganger høyere enn i maternell plasma.

Fertilitet

Det foreligger ikke data vedrørende effekt av DUTREBIS på fertilitet hos mennesker. Det ble ikke sett effekt på fertilitet hos verken hann- eller hunnrotter ved doser opptil 600 mg/kg/dag, noe som ga en 3 ganger høyere eksponering enn ved anbefalt human dose.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet har blitt rapportert hos enkelte pasienter under behandling med raltegravir som en del av behandlingsregimet, noe som kan påvirke enkelte pasienters evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Det har ikke blitt gjennomført kliniske studier i pasienter spesifikt med DUTREBIS.

Sikkerhetsprofilen til DUTREBIS er basert på sikkerhetsdata fra enkeltkomponentene i DUTREBIS (lamivudin og raltegravir).

De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med lamivudin er hodepine, kvalme, utslipp, fatigue, nasale tegn og symptomer, diaré og hoste. De hyppigst rapporterte bivirkningene under behandling med raltegravir var hodepine og kvalme.

Tilfeller av laktacidose, av og til fatale, og vanligvis assosiert med alvorlig hepatomegali og hepatisk steatose, har blitt rapportert ved bruk av nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

Kreft ble rapportert hos behandlingserfarne og behandlingsnaive pasienter som initierte raltegravir i forbindelse med andre antiretrovirale midler. Typer og frekvenser av spesifikke krefttyper var som forventet i en populasjon med svært nedsatt immunforsvar. Risikoen for å utvikle kreft i disse studiene var tilsvarende i gruppene som fikk raltegravir og i gruppene som fikk komparator.

Unormale laboratorieverdier av grad 2-4 for kreatinkinase ble observert hos forsøkspersoner som ble behandlet med raltegravir. Myopati og rabdomyolyse har vært rapportert. Bruk DUTREBIS med forsiktighet hos pasienter som har myopati eller rabdomyolyse i anamnesen eller har noen predisponerende faktorer, inkludert andre legemidler forbundet med disse tilstandene (se pkt. 4.4).

CART har vært assosiert med omfordeling av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-pasienter, inkludert tap av subkutan fett perifert og i ansikt, økt intraabdominalt- og visceralt fett, brysthypertrofi og fettansamling i nakke (bøffelnakke).

CART har vært assosiert med metabolske forstyrrelser slik som hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi og hyperlaktatemi (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose har vært rapportert, spesielt hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering for CART. Frekvensen av dette er ukjent (se pkt. 4.4).

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved tidspunkt for oppstart av CART, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (slik som Graves sykdom) har også blitt rapportert ved immunreaktivering. Den rapporterte tiden til utbrudd er imidlertid mer variabel, og disse hendelsene kan oppstå mange måneder etter initiering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Oversikt over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger har blitt rapportert under behandling av HIV med lamivudin og/eller raltegravir (alene eller i kombinasjon med andre ART).

Bivirkninger sett i kliniske studier og etter marked. Følgende er angitt nedenfor etter kroppssystem, organklasse og absolutt frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Organklasser	Frekvens	Lamivudin og/eller raltegravir (alene eller i kombinasjon med andre ART)*
Infeksisøse og parasittære sykdommer	mindre vanlige	genital herpes, follikulitt, gastroenteritt, herpes simplex, herpes virus-infeksjon, herpes zoster, influensa, abscesser i lymfeknutene, molluscum contagiosum, nasofaryngitt, infeksjon i øvre luftveier
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	mindre vanlige	papillomer i huden
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	mindre vanlige	jernmangelanemi, smerter i lymfeknuter, lymfadenopati, nøytropeni og anemi (begge av og til alvorlige), trombocytopeni
	svært sjeldne	erytroplasi
Forstyrrelser i immunsystemet	mindre vanlige	immunkonstitusjonssyndrom, overfølsomhet overfor legemidler, overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	vanlige	nedsatt appetitt
	mindre vanlige	kakeksi, diabetes mellitus, dyslipidemi, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hyperlipidemi, hyperfagi, økt appetitt, polydipsi, unormalt kroppsfett
Psykiatriske lidelser	vanlige	unormale drømmer, insomni, mareritt, unormal atferd, depresjon

Organklassesystem	Frekvens	Lamivudin og/eller raltegravir (alene eller i kombinasjon med andre ART)*
	mindre vanlige	mental sykdom, selvmordsforsøk, angst, forvirringstilstander, nedtrykthet, alvorlig depresjon, middels insomni, humørsvingninger, panikkanfall, søvnforstyrrelser, selvmordstanker, selvmordsrelatert atferd (spesielt hos pasienter med psykiatrisk sykdom i anamnesen)
Nevrologiske sykdommer	vanlige	svimmelhet, hodepine, psykomotorisk hyperaktivitet
	mindre vanlige	amnesi, karpaltunnelsyndrom, kognitiv forstyrrelse, konsentrasjonsforstyrrelse, postural svimmelhet, smaksforstyrrelser, hypersomni, hypoestesi, letargi, hukommelsesforstyrrelser, migrene, perifer nevropati, parestesi, somnolens, tensjonshodepine, tremor, dårlig søvnkvalitet
Øyesykdommer	mindre vanlige	svekket syn
Sykdommer i øre og labyrint	vanlige	vertigo
	mindre vanlige	tinnitus
Hjertesykdommer	mindre vanlige	palpitasjoner, sinusbradykardi, ventrikulære ekstrasystoler
Karsykdommer	mindre vanlige	hetetokter, hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	vanlige	hoste, tetthet i neser
	mindre vanlige	dysfoni, neseblødning
Gastrointestinale sykdommer	vanlige	oppblåst mage, diaré, flatulens, kvalme, oppkast, dyspepsi, smerte eller kramper i abdomen
	mindre vanlige	gastroint. ubehag i abdomen, smerter i øvre del av abdomen, ømhet i abdomen, anorektalt ubehag, obstipasjon, munntørrehet, ubehag i epigastriet, eroderende duodenitt, sure oppstøt, gastroøsofagal refluks sykdom, gingivitt, glossitt, smerter ved svelging, pankreatitt, peptisk ulcer, rektal blødning
Sykdommer i lever og galleveier	mindre vanlige	hepatitt, fettavleiring i leveren, skrumplever, leversvikt
Hud- og underhudssykdommer	vanlige	utslett, alopesi
	mindre vanlige	akne, aknelignende dermatitt, tørr hud, erytem, avmagring i ansiktet, hyperhidrose, lipoatrofi, ervervet lipodystrofi, lipohypertrofi, svette om natten, prurigo, kløe, generell kløe, makulært utslett, makulo-papulært utslett, kløende utslett, hudlesjoner, urtikaria, xeroderma, Stevens Johnsons syndrom, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
	sjeldne	angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	vanlige	artralgi, muskellidelser
	mindre vanlige	artritt, rygg smerter, flanksmerter, muskel-skjelettsmerter, myalgi, smerter i halsen, osteopeni, ekstremitetssmerter, tendonitt, rabdomyolyse

Organklassesystem	Frekvens	Lamivudin og/eller raltegravir (alene eller i kombinasjon med andre ART)*
Sykdommer i nyre og urinveier	mindre vanlige	nyresvikt, nefritt, nyresten, nokhuri, nyrecyste, redusert nyrefunksjon, tubulointerstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	mindre vanlige	erektil dysfunksjon, gynecomasti, menopausale symptomer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	vanlige	asteni, fatigue, utilpasshet, feber
	mindre vanlige	ubehag i brystet, frysninger, ansiktsødem, økt fettvev, nervøs skjelving, submandibulær oppsamling, perifert ødem, smerte
Undersøkelser	vanlige	atypiske lymfocytter, økte leverenzymmer (ASAT, ALAT), økte triglyserider i blodet, økt lipase, økt nivå av pankreasamylase i blodet
	mindre vanlige	redusert absolutt antall nøytrofile, økt alkalisk fosfatase, redusert albumin i blodet, økt amylase i blodet, økt bilirubin i blodet, økt kolesterol i blodet, økt kreatinin i blodet, økt glukose i blodet, økt urea-nitrogen i blodet, økt kreatinfosfokinase, økt fastende blodsukker, glukose i urinen, økt HDL, økt internasjonal normalratio, økt LDL, redusert antall blodplater, positiv test for røde blodceller i urinen, økt livvidde, vektøkning, redusert antall hvite blodceller
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	mindre vanlige	utilsiktet overdose
*Bivirkningsdata ble samlet basert på hver enkelt komponent i DUTREBIS.		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

For hver av de følgende kliniske bivirkningene, var det minst én alvorlig hendelse: Genital herpes, anemi, immunrekonstitusjonssyndrom, depresjon, psykisk lidelse, selvmordsforsøk, gastritt, hepatitt, nyresvikt, utilsiktet overdose

I kliniske studier med tidligere behandlede pasienter forekom utslett, uavhengig av årsakssammenheng, hyppigere ved behandlingsregimer som inneholdt raltegravir og darunavir sammenlignet med behandlingsregimer som inneholdt raltegravir uten darunavir eller darunavir uten raltegravir. Utslett som av utprøver ble vurdert som legemiddelrelatert, forekom like ofte. Eksponering, uansett hyppighet av utslett (alle årsakssammenhenger) var henholdsvis 10,9, 4,2 og 3,8 pr. 100 pasientår (PYR), og for legemiddelrelatert utslett henholdsvis 2,4, 1,1 og 2,3 pr. 100 PYR. Utslett observert i kliniske studier var av mild til moderat alvorlighetsgrad og førte ikke til seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Pasienter som samtidig var infisert med hepatitt B- og/eller hepatitt C-virus

I fase III-studier fikk pasienter som var tidligere behandlet (N = 114/699 eller 16 %; HBV=6 %, HCV=9 %, HBV+HCV=1 %) og behandlingsnaive pasienter (N=34/563 eller 6 %; HBV=4 % HCV=2 %, HBV+HCV=0,2 %) med samtidig kronisk (men ikke akutt) aktiv hepatitt B og/eller hepatitt C-infeksjon lov til å delta under forutsetning av at baseline leverfunksjonsprøver ikke var høyere enn 5 ganger den øvre normalgrensen. Generelt sett var sikkerhetsprofilen til raltegravir hos pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon lik sikkerhetsprofilen hos pasienter uten samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon, men forekomsten av unormal ASAT og ALAT var noe høyere i undergruppen med samtidig hepatitt B og/eller hepatitt C-virusinfeksjon i begge behandlingsgruppene. Hos pasienter som var tidligere behandlet, forekom det

etter 96 uker unormale laboratorieverdier av grad 2 eller høyere, som representerer en forverring av grad i forhold til baseline for ASAT, ALAT eller total bilirubin, hos henholdsvis 29 %, 34 % og 13 % av pasienter med samtidig infeksjon behandlet med raltegravir, sammenlignet med 11 %, 10 % og 9 % av alle andre pasienter behandlet med raltegravir. Hos behandlingsnaive pasienter forekom det etter 240 uker unormale laboratorieverdier av grad 2 eller høyere, som representerer en forverring av grad i forhold til baseline for ASAT, ALAT eller total bilirubin, hos henholdsvis 22 %, 44 % og 17 % av pasientene med samtidig infeksjon behandlet med raltegravir, sammenlignet med 13 %, 13 % og 5 % av alle andre pasienter behandlet med raltegravir.

Følgende bivirkninger ble identifisert ved overvåkning av raltegravir etter markedsføring: trombocytopeni, selvmordstanker, selvmordsrelatert atferd (spesielt hos pasienter med psykiatrisk sykdom i anamnesen), leversvikt, Stevens Johnsons syndrom, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), rabdomyolyse.

Pediatrisk populasjon

DUTREBIS skal ikke brukes hos barn under 6 år eller hos pasienter som veier mindre enn 30 kg pga. behov for vektbasert dosering hos denne pasientpopulasjonen (se pkt. 5.2).

Raltegravir er undersøkt hos 126 HIV-1-infiserte barn og ungdom fra 2 til 18 år som tidligere har fått antiretroviral behandling, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i IMPAACT P1066 (se pkt. 5.1 og 5.2). Av de 126 pasientene fikk 96 den anbefalte dosen raltegravir.

Hos disse 96 barna og ungdommene var hyppighet, type og alvorlighetsgrad av legemiddelrelaterte bivirkninger frem til og med uke 48 sammenlignbare med de som er observert hos voksne.

Én pasient opplevde legemiddelrelatert grad 3 psykomotorisk hyperaktivitet, unormal atferd og insomni som var legemiddelrelaterte bivirkninger. En pasient opplevde grad 2 alvorlig legemiddelrelatert allergisk utslett.

Én pasient opplevde legemiddelrelaterte, unormale laboratorieprøver, grad 4 ASAT og grad 3 ALAT, som ble vurdert som alvorlige.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Administrering av lamivudin i veldig høye doser i akutte dyrestudier resulterte ikke i noen organotoksisitet. Det er begrensede data tilgjengelig om konsekvenser ved inntak av akutte overdoser hos mennesker. Det forekom ingen fatale utfall, og pasientene ble restituert. Ingen spesielle tegn eller symptomer har blitt sett som følge av slik overdose.

Ved overdosering bør vanlige støttende tiltak brukes, f.eks. fjerning av uabsorbert legemiddel fra mage-tarmkanalen, klinisk overvåking (inkludert elektrokardiogram) og iverksetting av støttende behandling hvis nødvendig.

Siden lamivudin er dialyserbar, kan kontinuerlig hemodialyse benyttes i behandling av overdosering, men dette har ikke blitt undersøkt.

Det foreligger ingen spesifikk informasjon om behandling av overdosering med raltegravir.

Det bør tas med i vurderingen at raltegravir er tilgjengelig til klinisk bruk som kaliumsalt. Det er

ukjent i hvilken grad raltegravir kan dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk; antivirale midler for behandling av HIV-infeksjoner, kombinasjoner, ATC-kode: J05AR16

Virkningsmekanisme

Lamivudin er en nukleosid reverstranskriptasehemmer (NRTI) med aktivitet mot humant immunsviktvirus (HIV) og hepatitt B-virus (HBV).

Raltegravir er en integrasehemmer (integrase strand transfer inhibitor) som er aktiv mot humant immunsviktvirus (HIV-1).

Antiviral aktivitet *in vitro*

In vitro data antyder at å fortsette med lamivudin i et antiretroviralt regime, til tross for utvikling av M184V, kan i gi gjenværende antiretroviral aktivitet (trolig ved nedsatt replikasjonskapasitet (viral fitness)). Klinisk relevans av disse funnene er ikke fastslått.

Raltegravir i konsentrasjoner på 31 ± 20 nM førte til en hemming av HIV-1 replikasjon på 95 % (IC₉₅) (i forhold til en ubehandlet virusinfisert kultur) i humane T-lymfoblastcellekulturer infisert med den cellelinjetilpassede HIV-1-varianten H9IIIB. I tillegg førte raltegravir til en hemming av viral replikasjon i kulturer av mitogenaktiverte humane mononukleære celler i perifert blod infisert med ulike, primære kliniske isolater av HIV-1, inkludert isolater fra 5 non-B subtyper og isolater som er resistente mot reverstranskriptasehemmere og proteasehemmere. I en analyse av en enkeltsyklusinfeksjon hemmet raltegravir infeksjon hos 23 HIV-isolater som representerte 5 non-B subtyper og 5 sirkulerende rekombinante former med IC₅₀-verdier fra 5 til 12 nM.

Resistens

HIV-1-resistens mot lamivudin involverer utvikling av en M184V aminosyreforandring nær aktivitetssenteret for viral revers-transkriptase (RT). Denne varianten oppstår både *in vitro* og hos HIV-1-infiserte pasienter som får lamivudin-inneholdende antiretroviral behandling. M184V mutanter viser sterkt redusert følsomhet for lamivudin og viser forminskert viral replikasjonsevne *in vitro*. *In vitro*-studier indikerer at zidovudin-resistente virusisolater kan bli følsomme for zidovudin når de samtidig utvikler resistens mot lamivudin. Den kliniske relevansen av slike funn er imidlertid ikke godt definert.

Kryssresistens med hensyn på M184V RT er begrenset innen nukleosidhemmer-gruppen av antiretrovirale midler. Zidovudin og stavudin opprettholder sine antiretrovirale virkninger mot lamivudin-resistent HIV-1. Abakavir opprettholder sin antiretrovirale aktivitet mot lamivudinresistent HIV-1 og maskerer kun M184V-mutasjonen. M184V RT-mutanten viser <4 ganger reduksjon i følsomhet mot didanosin. Den kliniske signifikansen av disse funnene er ukjent. *In vitro* følsomhetstesting har ikke blitt standardisert og resultater kan variere ut fra metodologiske faktorer.

Lamivudin viser lav cytotoksisitet overfor perifere blodlymfocytter, etablerte lymfocytter og monocyt-makrofag-cellelinjer, og overfor flere benmargsstamceller *in vitro*.

De fleste virusisolatene fra pasienter som ikke responderte på raltegravir, hadde høy grad av raltegravir-resistens på grunn av forekomsten av to eller flere mutasjoner. De fleste hadde en signaturmutasjon i aminosyre 155 (N155 endret til H), aminosyre 148 (Q148 endret til H, K eller R) eller aminosyre 143 (Y143 endret til H, C eller R) sammen med én eller flere andre integrasemutasjoner (f.eks. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Signaturmutasjonene reduserte den virale følsomheten for raltegravir, og tilføyselsen av andre

mutasjoner gir en ytterligere reduksjon i følsomheten for raltegravir. Faktorer som reduserte sannsynligheten for å utvikle resistens, inkluderte lavere virusmengde (viral load) ved baseline og bruk av andre aktive antiretrovirale legemidler. Mutasjoner som fører til resistens for raltegravir, fører vanligvis også til resistens for integrasehemmeren elvitegravir. Mutasjoner i aminosyre 143 fører til høyere grad av resistens for raltegravir enn for elvitegravir, og E92Q-mutasjon fører til høyere grad av resistens for elvitegravir enn for raltegravir. Virus med mutasjon i aminosyre 148, sammen med én eller flere andre raltegravir-resistente mutasjoner, kan også være klinisk signifikant resistente for dolutegravir.

Klinisk effekt med lamivudin

I kliniske studier har lamivudin i kombinasjon med zidovudin vist seg å redusere HIV-1-virusmengde og øke CD4-celletall. Kliniske endepunktsdata indikerer at lamivudin i kombinasjon med zidovudin resulterer i en signifikant reduksjon i risiko for sykdomsutvikling og mortalitet.

Bevis fra kliniske studier viser at lamivudin pluss zidovudin forsinker tilsynekomst av zidovudin-resistente isolater i individer som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling.

Lamivudin har blitt mye brukt som en komponent i antiretroviral kombinasjonsbehandling med andre antiretrovirale midler av samme gruppe (NRTIer) eller andre grupper (PIer, ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere, integrasehemmere).

Multippel antiretroviral behandling som inneholder lamivudin har vist seg å være effektivt hos pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med antiretrovirale midler, likeså hos pasienter som har virus med M184V-mutasjoner.

Sammenhengen mellom *in vitro* følsomhet av HIV over for lamivudin og klinisk respons på behandling som inneholder lamivudin er fortsatt under utredning.

Lamivudin har ikke blitt spesifikt undersøkt hos HIV-pasienter som samtidig er smittet med HBV.

Klinisk effekt med raltegravir

Bevisene for effekt av raltegravir var basert på analysene av 96-ukers data fra to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2, Protokoll 018 og 019) hos voksne pasienter med HIV-1-infeksjon som tidligere har fått antiretroviral behandling, og analysen av 240-ukers data fra et randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert studie (STARTMRK, Protokoll 021) hos antiviralt behandlingsnaive, voksne pasienter med HIV-1-infeksjon.

Voksne pasienter som tidligere er behandlet

BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2 (randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte multisenterstudier) evaluerte sikkerhet og antiretroviral aktivitet av raltegravir 400 mg to ganger daglig vs. placebo i en kombinasjon med optimal bakgrunnsbehandling (OBB), hos HIV-infiserte pasienter, 18 år eller eldre, med dokumentert resistens mot minst ett legemiddel i hver av de tre klassene av antiretroviral behandling (NRTI, NNRTI, PI). Før randomisering ble OBB valgt av studielegen basert på pasientens tidligere behandlingshistorikk, samt genotypisk og fenotypisk viruslasttesting ved baseline.

Pasientdemografi (kjønn, alder og rase) og baselinekarakteristika var sammenlignbare mellom gruppene som fikk raltegravir 400 mg to ganger daglig og placebo. Pasientene hadde tidligere vært eksponert for median 12 antiretrovirale midler over en periode med median på 10 år. Median 4 ART ble brukt i bakgrunnsbehandlingen.

Resultat av analysene ved uke 48 og uke 96

Endelige resultater (uke 48 og 96) for pasientene på den anbefalte raltegravir-dosen på 400 mg to ganger daglig fra de sammenslåtte studiene BENCHMRK 1 og BENCHMRK 2 er angitt i tabell 2.

Tabell 2
Effektresultater ved uke 48 og 96

Parameter	48 uker		96 uker	
	Raltegravir 400 mg to ganger daglig + OBB (N = 462)	Placebo + OBB (N = 237)	Raltegravir 400 mg to ganger daglig + OBB (N = 462)	Placebo + OBB (N = 237)
BENCHMRK 1 og 2 samlet				
Prosent HIV-RNA				
< 400 kopier/ml (95 % KI)				
Alle pasienter [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Baseline karakteristika [‡]				
HIV-RNA	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (6, 25)
> 100 000 kopier/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	29 (31, 47)
≤ 100 000 kopier/ml				
CD4-tall ≤ 50 celler/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 og	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 celler/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
> 200 celler/mm ³				
Sensitivitetsskår (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	41 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 50)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 og over	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Prosent HIV-RNA < 50 kopier/ml (95 % KI)				
Alle pasienter [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Baseline karakteristika [‡]				
HIV-RNA	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
> 100 000 kopier/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
≤ 100 000 kopier/ml				
CD4-tall ≤ 50 celler/mm ³	53 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 og	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 celler/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
> 200 celler/mm ³				
Sensitivitetsskår (GSS) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 og over	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Gjennomsnittlig CD4-celleforandring (95 % KI), celler/mm³				
Alle pasienter [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Baseline karakteristika [‡]				
HIV-RNA	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
> 100 000 kopier/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
≤ 100 000 kopier/ml				
CD4-tall ≤ 50 celler/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 og	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 celler/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
> 200 celler/mm ³				
Sensitivitetsskår (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)

Parameter	48 uker		96 uker	
	Raltegravir 400 mg to ganger daglig + OBB (N = 462)	Placebo + OBB (N = 237)	Raltegravir 400 mg to ganger daglig + OBB (N = 462)	Placebo + OBB (N = 237)
2 og over	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Manglende fullføring regnes som mislykket behandling: pasienter som avsluttet behandlingen for tidlig, er regnet som behandlingssvikt. Prosentandel av pasienter med respons og tilhørende 95 % konfidensintervall (KI) er rapportert.

[‡] For analyse ved prognostiske faktorer, ble virologisk svikt overført (carried forward) for prosent < 400 og 50 kopier/ml. For gjennomsnittlige CD4-enderinger ble baseline-overføring (carried forward) brukt for virologisk svikt.

[§] Genotypisk sensitivitetsskår (GSS) ble definert som totale orale ART i den optimale bakgrunnsbehandlingen (OBB), som en pasients virusisolat viste genotypisk sensitivitet for, basert på genotypisk resistensbestemmelse. Enfuvirtidbruk i OBB hos enfuvirtidnaive pasienter ble telt som ett aktivt legemiddel i OBB. På samme måte ble darunavirbruk i OBB hos darunavirnaive pasienter telt som ett aktivt legemiddel i OBB.

Raltegravir oppnådde virologiske responser (ved bruk av tilnærmingen ikke fullført = behandlingssvikt) på HIV RNA < 50 kopier/ml hos 61,7 % av pasientene ved uke 16, hos 62,1 % ved uke 48 og hos 57,0 % ved uke 96. Noen pasienter opplevde viralt tilbakefall mellom uke 16 og uke 96. Faktorer forbundet med manglende respons, omfatter høy virusmengde (viral load) ved baseline og OBB som ikke inkluderte minst én potent aktiv substans.

Bytte til raltegravir

SWITCHMRK 1- og 2-studiene (Protokoll 032 og 033) undersøkte pasienter med HIV-infeksjon som fikk suppressjonsbehandling (screening av HIV RNA < 50 kopier/ml, stabilt behandlingsregime > 3 måneder) med lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tabletter to ganger daglig pluss minst 2 nukleosid reverstranskriptasehemmere, og randomisert dem 1:1 for å fortsette med lopinavir (+) ritonavir 2 tabletter to ganger daglig (henholdsvis n=174 og n=178) eller erstatte lopinavir (+) ritonavir med raltegravir 400 mg to ganger daglig (henholdsvis n=174 og n=176). Pasienter med virologisk svikt i anamnesen ble ekskludert, og det var ingen begrensning i antall tidligere antiretrovirale behandlinger.

Disse studiene ble avsluttet etter de primære effektanalysene ved uke 24 fordi de ikke viste at raltegravir hadde dårligere effekt enn lopinavir (+) ritonavir. I begge studiene ble det ved uke 24 vist at suppressjon av HIV RNA til færre enn 50 kopier/ml ble opprettholdt hos 84,4 % i raltegravirgruppen og 90,6 % i lopinavir (+) ritonavirgruppen (ikke fullført = behandlingssvikt). Se pkt. 4.4 vedrørende nødvendigheten av å administrere raltegravir sammen med to andre aktive substanser.

Behandlingsnaive voksne pasienter

STARTMRK (randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert multisenterstudie) sammenlignet sikkerhet og antiretroviral aktivitet av raltegravir 400 mg to ganger daglig med efavirenz 600 mg ved sengetid, i en kombinasjon med emtricitabin (+) tenofovir hos behandlingsnaive pasienter med HIV-infeksjon og med HIV RNA < 5000 kopier/ml. Randomiseringen ble stratifisert ved å screene HIV-RNA-nivå (≤ 50 000 kopier/ml og > 50 000 kopier/ml) og ved hepatitt B- eller C-status (positiv eller negativ).

Pasientdemografi (kjønn, alder og rase) og baseline-karakteristika var sammenlignbare mellom gruppen som fikk raltegravir 400 mg to ganger daglig og gruppen som fikk efavirenz 600 mg ved sengetid.

Resultat av analysene ved uke 48 og uke 240

For det primære effektendepunktet var andelen av pasienter (%) som oppnådde HIV RNA < 50 kopier/ml ved uke 48, 241/280 (86,1 %) i gruppen som fikk raltegravir og 230/281 (81,9 %) i gruppen som fikk efavirenz. Behandlingsforskjellen (raltegravir – efavirenz) var 4,2 % med et tilhørende 95 % konfidensintervall på (-1,9, 10,3), noe som stadfester at raltegravir ikke er mindre effektiv enn efavirenz (p-verdi for non-inferiority < 0,001). Ved uke 240 var behandlingsforskjellen (raltegravir – efavirenz) 9,5 % med et tilhørende 95 % konfidensintervall på (1,7, 17,3). Resultatene

fra uke 48 og uke 240 for pasienter på anbefalt dose raltegravir 400 mg to ganger daglig fra STARTMRK er angitt i tabell 3.

Tabell 3
Effektresultater ved uke 48 og 240

STARTMRK-studien	48 uker		240 uker	
	Raltegravir 400 mg to ganger daglig (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)	Raltegravir 400 mg to ganger daglig (N = 281)	Efavirenz 600 mg ved sengetid (N = 282)
Prosent HIV-RNA < 50 kopier/ml (95 % KI)				
Alle pasienter [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Baseline karakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopier/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopier/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	77 (64, 88)	58 (49, 66)
CD4-tall ≤ 50 celler/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	53 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 og	89 (81, 95)	86 (77, 94)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viral 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)
Gjennomsnittlig endring i antall CD4- celler (95 % KI), celler/mm³				
Alle pasienter [‡]	169 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Baseline karakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kopier/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopier/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-tall ≤ 50 celler/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 og	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viral 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)

[†] Manglende fullføring regnes som mislykket behandling: pasienter som avsluttet behandlingen for tidlig, er regnet som behandlingssvikt. Prosentandel av pasienter med respons og tilhørende 95 % konfidensintervall (KI) er rapportert.

[‡] For analyse ved prognostiske faktorer, ble virologisk svikt overført (carried forward) for prosent < 50 og 400 kopier/ml. For gjennomsnittlige CD4-enderinger ble baseline-overføring (carried forward) brukt for virologisk svikt.

Anmerkninger: Analysen er basert på alle tilgjengelige data.

Raltegravir og efavirenz ble gitt sammen med emtricitabin (+) tenofovir.

Pediatrisk populasjon

DUTREBIS skal ikke brukes hos barn under 6 år eller hos pasienter som veier mindre enn 30 kg pga. behov for vektbasert dosering hos denne pasientpopulasjonen (se pkt. 5.2).

IMPAACT P1066 er en fase I/II åpen, multisenterstudie som undersøkte farmakokinetisk profil, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av raltegravir hos HIV-infiserte barn. Studien inkluderte 126 tidligere behandlede barn og unge fra 2 til 18 år. Pasientene ble stratifisert mht. alder, og man inkluderte ungdommer først og deretter suksessivt yngre barn. Pasientene fikk enten 400 mg tabletter (6 til 18 år) eller tyggetabletter (2 til 11 år). Raltegravir ble administrert med et optimalisert bakgrunnsregime.

Det første dosefinnende trinnet inkluderte intensiv farmakokinetisk evaluering. Dosevalg var basert på målet om å oppnå lignende plasmaeksposering og trough-konsentrasjon av raltegravir som man ser hos voksne, i tillegg til akseptabel sikkerhet ved korttidsbruk. Etter dosevalg ble flere pasienter inkludert for å undersøke sikkerhet, tolerabilitet og effekt ved langtidsbruk. Av de 126 pasientene fikk 96 den anbefalte raltegravir-dosen (se pkt. 4.2).

Tabell 4

Baseline karakteristika og effektdata ved uke 24 og 48 fra IMPAACT P1066 (alder 2 til 8 år)

Parameter	Populasjon ved siste dosetrinn	
	N=96	
Demografi		
Alder (år), median [range]	13 [2 – 18]	
Mannlig kjønn	49 %	
Rase		
Kaukasisk	34 %	
Svart	59 %	
Baseline karakteristika		
Plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ kopier/ml), gjennomsnitt [range]	4,3 [2,7 – 6]	
CD4 celletall (celler/mm ³), median [range]	481 [0 – 2361]	
CD4 prosent, median [range]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100 000 kopier/ml	8 %	
CDC HIV-kategori B eller C	59 %	
Tidligere ART-bruk fordelt på klasse		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Respons	Uke 24	Uke 48
Oppnådd ≥1 log ₁₀ HIV RNA-reduksjon fra baseline eller <400 kopier/ml	72 %	79 %
Oppnådd HIV RNA <50 kopier/ml	54 %	57 %
Gjennomsnittlig økning av CD4-celletall (%) fra baseline	119 celler/mm ³ (3,8 %)	156 celler/mm ³ (4,6 %)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Bioekvivalensen av DUTREBIS (150 mg lamivudin/300 mg raltegravir) kombinasjonstabletter ble vurdert hos 108 friske frivillige ved sammenligning med enkeltkomponentene (150 mg lamivudin og 300 mg raltegravir) gitt sammen. Lamivudin i kombinasjonstabletter var bioekvivalent med enkeltkomponenten lamivudin etter administrering av denne substansen alene. Raltegravir i kombinasjonstabletter var ikke bioekvivalent med hensyn til C₁₂, men basert på PK/PD-modellering forventes det ingen klinisk relevant forskjell i raltegravir-eksponering etter administrering av kombinasjonstabletter sammenlignet med administrering av raltegravir som enkeltkomponent.

Absorpsjon

Ved administrering av DUTREBIS absorberes raltegravir tatt fastende med en $T_{\max}$ på ca. 1 time. Dette er litt raskere enn raltegravir-poloksamer-formuleringen, som har en $T_{\max}$ på ca. 3 timer.

Biotilgjengeligheten av raltegravirkomponenten i DUTREBIS, inntatt fastende, er ca. 60 %. Dette er høyere enn biotilgjengeligheten av raltegravir i raltegravir-poloksamer-formuleringen og utgjør forskjellen i raltegravirdose. Etter absorpsjon er distribusjon, metabolisme og eliminasjon av lamivudin og raltegravir tilsvarende som for referansekomponeentene administrert individuelt, som beskrevet i avsnittene nedenfor.

Lamivudin absorberes godt fra gastrointestinaltraktus, og biotilgjengeligheten av lamivudin etter peroral administrering er normalt mellom 80 og 85 % hos voksne. Etter peroral administrering er den gjennomsnittlige tiden ($t_{\max}$) til maksimal serumkonsentrasjon ($C_{\max}$) omtrent én time. Basert på data utledet fra en studie med friske frivillige, som fikk en terapeutisk dose på 150 mg to ganger daglig, er gjennomsnittlig (CV) steady-state $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for lamivudin i plasma henholdsvis 1,2 µg/ml (24 %) og 0,09 µg/ml (27 %). Gjennomsnittlig (CV) AUC over et doseringsintervall på 12 timer er 4,7 µg•ml (18 %). Ved en terapeutisk dose på 300 mg én gang daglig er gjennomsnittlig (CV) steady-state $C_{\max}$, $C_{\min}$ og 24t AUC henholdsvis 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) og 8,9 µg•ml (21 %).

Samtidig administrering av zidovudin og lamivudin medførte en økning i zidovudin-eksponering på 13 % og 28 % økning i maksimalt plasmanivå. Dette anses ikke å være signifikant i forhold til pasientsikkerhet, og dosejustering er derfor ikke nødvendig.

Som vist hos friske frivillige som fikk perorale enkeltdoser med raltegravir tatt fastende, øker AUC og $C_{\max}$ for raltegravir doseproporsjonalt i doseringsområdet 100 mg til 1600 mg. C_{12t} for raltegravir øker doseproporsjonalt i doseringsområdet 100 mg til 800 mg og øker noe mindre enn doseproporsjonalt i doseringsområdet 100 mg til 1600 mg. Doseproporsjonalitet er ikke fastsatt hos pasienter.

Med dosering av raltegravir to ganger daglig oppnås farmakokinetisk steady-state raskt, innen ca. de første 2 dagene av behandlingen. Det er liten til ingen akkumulering i AUC og $C_{\max}$, og tegn på svak akkumulering i C_{12t} .

Generelt ble det sett betydelig variabilitet i farmakokinetikken til raltegravir. For observerte C_{12t} -verdier i BENCHMRK 1 og 2 var variasjonskoeffisienten (CV) for interindividuell variabilitet = 212 %, og CV for intraindividuell variabilitet = 122 %. Kilder til variabilitet innen BENCHMRK-studien kan inkludere forskjeller i samtidig administrering av mat og andre legemidler. Generelt viste resultatene fra kliniske farmakologistudier med DUTREBIS tilsvarende legemiddeleksponering som for enkeltkomponentene lamivudin og raltegravir, inkludert tilsvarende variabilitet i raltegravir C_{12t} og $C_{\max}$. De farmakokinetiske egenskapene, bruk i spesielle populasjoner og legemiddelinteraksjoner for hver av enkeltkomponentene (lamivudin og raltegravir) gjelder også for DUTREBIS.

En åpen, enkeltdose, randomisert, crossover-studie over to perioder undersøkte effekten av et måltid med høyest innhold på DUTREBIS administrert til 20 friske menn og kvinner. Tilsvarende AUC-verdier ved inntak av mat vs. fastende tilstand og noe lavere $C_{\max}$ -verdier (23 % for raltegravir og 21 % for lamivudin) ble observert med DUTREBIS. I tillegg ble det observert høyere C_{12t} -nivå (20 % for raltegravir og 53 % for lamivudin). Disse endringene antas ikke å ha klinisk betydning, og DUTREBIS kan derfor gis med eller uten mat.

Distribusjon

Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet er i intravenøse studier vist å være 1,3 l/kg. Observert halveringstid for eliminasjon er 5 til 7 timer. Gjennomsnittlig systemisk clearance av lamivudin er ca. 0,32 l/t/kg, med hovedsakelig renal clearance (> 70 %) via det organiske kationtransportsystemet.

Lamivudin har lineær farmakokinetikk innenfor det terapeutiske doseområdet og viser begrenset binding til hovedplasmaproteinet albumin (< 16 % - 36 % til serumalbumin i *in vitro*-studier).

Begrenset mengde data viser at lamivudin trenger inn i sentralnervesystemet og når cerebrospinalvæsken (CSF). 2-4 timer etter peroral administrering var gjennomsnittlig ratio for lamivudinkonsentrasjonen i CSF/serum ca. 0,12. Reell grad av inntrenging eller sammenheng med noen kliniske effekter er ukjent.

Ca. 83 % av raltegravir er bundet til humant plasmaprotein i konsentrasjonsområdet 2 til 10 μM . Raltegravir gikk raskt over i placenta hos rotter, men trengte ikke inn i hjernen i merkbar grad.

I to studier med HIV-1-infiserte pasienter som fikk raltegravir 400 mg to ganger daglig, var raltegravir enkelt detekterbar i cerebrospinalvæsken. I den første studien ($n=18$) var median konsentrasjon i cerebrospinalvæsken 5,8 % (område 1 til 53,5 %) av den samsvarende plasmakonsentrasjonen. I den andre studien ($n=16$) var median konsentrasjon i cerebrospinalvæsken 3 % (område 1 til 61 %) av den samsvarende plasmakonsentrasjonen. Disse median-forholdene er tilnærmet 3 til 6 ganger lavere enn den frie fraksjonen av raltegravir i plasma.

Biotransformasjon og eliminasjon

Den aktive forbindelsen, intracellulært lamivudintrifosfat, har en forlenget terminal halveringstid i cellen (16 til 19 timer) sammenlignet med halveringstiden til lamivudin i plasma (5 til 7 timer).

Lamivudin utskilles hovedsakelig uforandret via nyrene. Sannsynligheter for metabolske interaksjoner mellom lamivudin og andre legemidler er liten på grunn av liten grad av levermetabolisme (5-10 %) og lav grad av plasmaproteinbinding.

Studier på pasienter med nedsatt nyrefunksjon viser at eliminasjonen av lamivudin påvirkes av renal dysfunksjon. DUTREBIS bør ikke gis til pasienter med kreatininclearance <50 ml/min (se pkt. 4.2).

En interaksjon med trimetoprim, en bestanddel av kotrimoksazol, forårsaker 40 % økning i lamivudineksponering ved terapeutiske doser. Dette tildrer ikke en dosejustering, med mindre pasienten også har nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3 og 4.2). Samtidig administrering av kotrimoksazol og lamivudin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør vurderes nøye.

Den tilsynelatende terminale halveringstiden til raltegravir er ca. 9 timer, med en kortere α -fase - halveringstid (~ 1 time) som står for mye av AUC. Etter administrering av en oral dose med radiomerket raltegravir, ble ca. 51 og 32 % av dosen utskilt i henholdsvis feces og urin. I feces var kun raltegravir til stede, hvorav det meste sannsynligvis er derivert fra hydrolyse av raltegravir-glukuronid utskilt i gallen, som observertes i prekliniske arter. To komponenter, raltegravir og raltegravir-glukuronid, ble påvist i urinen og sto for henholdsvis ca. 9 og 23 % av dosen. Den viktigste sirkulerende forbindelsen var raltegravir, som representerte ca. 70 % av den totale radioaktiviteten. Den gjenværende radioaktiviteten i plasma sto raltegravir-glukuronid for. Studier der man brukte isoformselektive kjemiske hemmere og cDNA-uttrykte UDP-glukuronosyltransferaser (UGT) viser at UGT1A1 er det viktigste enzymet som har ansvar for dannelsen av raltegravir-glukuronid. Dataene indikerer derfor at den viktigste clearance-mekanismen for raltegravir hos mennesker er UGT1A1-mediert glukuronidering.

UGT1A1-polymorfisme

I en sammenligning av 30 personer med *28/*28-genotype som fikk raltegravir, med 27 personer med wildtypegenotype, var gjennomsnittlig geometrisk ratio (90 % KI) for AUC 1,41 (0,96, 2,09) og gjennomsnittlig geometrisk ratio av C_{12t} var 1,91 (1,43, 2,55). Dosejustering er ikke ansett å være nødvendig hos pasienter med redusert UGT1A1-aktivitet på grunn av genetisk polymorfisme.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til DUTREBIS i den pediatriske pasientpopulasjonen har ikke blitt undersøkt i kliniske studier. DUTREBIS skal ikke brukes hos barn under 6 år eller hos pasienter som veier mindre

enn 30 kg pga. behov for vektbasert dosering hos denne pasientpopulasjonen.

Doseringsregimet til lamivudinkomponenten i DUTREBIS i den pediatrike populasjonen er det samme som doseringsregimet for enkeltkomponenten (EPIVIR).

Raltegravirkomponenten i DUTREBIS (300 mg raltegravir) kombinasjonstablett var ikke bioekvivalent med hensyn på C₁₂, men basert på PK/PD-modellering forventes det ingen klinisk signifikant forskjell i raltegravir-eksponering. Farmakokinetikken til raltegravir i DUTREBIS hos barn ble anslått å resultere i eksponeringer som tidligere har vist seg å være sikre og effektive hos voksne, basert på modellering og simulering der en bruker farmakokinetiske data for raltegravir hos voksne.

Farmakokinetikken til DUTREBIS hos barn under 6 år er ikke fastslått.

Eldre

Dosejustering basert på alder er ikke nødvendig for DUTREBIS. Farmakokinetikken til lamivudin etter administrering til pasienter over 65 år har ikke blitt undersøkt. Det var imidlertid ingen klinisk relevant effekt av alder på farmakokinetikken til raltegravir i den undersøkte aldersgruppen (19 til 71 år, med få (8) personer over 65 år).

Kjønn, rase og BMI

Dosejustering basert på kjønn, rase eller BMI er ikke nødvendig for DUTREBIS. Det var ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller grunnet kjønn, rase eller kroppsmasseindeks (BMI) for raltegravir hos voksne.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke gjennomført studier med DUTREBIS hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Anbefalinger er basert på data fra enkeltkomponentene. DUTREBIS skal ikke gis til pasienter med kreatininclearance <50 ml/min. Nyrefunksjon bør overvåkes hos pasienter som har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon. Der som kreatininclearance reduseres til <50 ml/min, skal DUTREBIS endres til et regime med enkeltkomponentene (lamivudin og raltegravir). Det henvises til preparatomtalene for enkeltkomponentene i DUTREBIS for doseringsinstruksjoner. Siden det er ukjent i hvilken grad raltegravir kan dialyseres, bør dosering før en dialyseøkt unngås (se pkt. 4.2).

De farmakokinetiske egenskapene til lamivudin har blitt fastsatt i en liten gruppe av HIV-1-infiserte voksne med nedsatt nyrefunksjon.

Eksponering (AUC_∞), C_{max} og halveringstid økte med avtagende nyrefunksjon (uttrykt ved kreatininclearance). Halverende total oral clearance (Cl/F) av lamivudin avtok når kreatininclearance avtok. T_{max} ble ikke signifikant påvirket av nyrefunksjon.

For raltegravir er renal clearance av uendret legemiddel en underordnet eliminasjonsvei. En studie av farmakokinetikken til raltegravir ble utført på voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. I tillegg ble nedsatt nyrefunksjon undersøkt i den samlede farmakokinetikkanalysen. Det var ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller mellom pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og friske personer.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke gjennomført studier med DUTREBIS hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Anbefalingene er basert på data fra enkeltkomponentene. Dosejustering av DUTREBIS er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

De farmakokinetiske egenskapene til lamivudin er fastsatt hos voksne med nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetiske parametre ble ikke endret ved avtagende leverfunksjon. Dosejustering av lamivudin er derfor ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Sikkerhet og effekt av lamivudin er ikke fastsatt ved samtidig dekompensert leversykdom.

Raltegravir utskilles primært via glukuronidering i leveren. Hos voksne var det ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller mellom pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og friske personer. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til raltegravir er ikke under økt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Farmakokinetikk ved graviditet

Lamivudins farmakokinetikk sent i svangerskapet var tilsvarende som hos ikke-gravide kvinner etter peroral administrering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke gjennomført dyrestudier med DUTREBIS. Følgende data er basert på funn i separate studier med enkeltkomponentene i DUTREBIS (lamivudin og raltegravir).

Administrering av høye doser lamivudin i toksisitetstudier på dyr ble ikke assosiert med noen alvorlig organotoksitet. Ved de høyeste doseringsnivåene ble mindre effekter på indikatorer for lever- og nyrefunksjon sett sammen med enkelte reduksjoner i levervekt. Reduksjon i røde blodceller og nøytrofeni ble identifisert som effekter med klinisk relevant betydning.

Prekliniske toksikologistudier, inkludert konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksitet, utviklingstoksitet og toksisitet hos unge, har blitt utført med raltegravir hos mus, rotter, hunder og kaniner. Effekter ved eksponeringsnivåer som er tilstrekkelig mye høyere enn kliniske eksponeringsnivåer, indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

Mutagenitet

Lamivudin var ikke mutagen i bakterietester, men som for mange andre nukleosidanaloger, viste det aktivitet i en *in vitro* cytogenetisk test og muselymfomtesten. Lamivudin var ikke gentoksisk *in vivo* ved doser som ga plasmanivåer rundt 40–50 ganger høyere enn de forventede kliniske plasmanivåene. Da *in vitro* mutagen aktivitet av lamivudin ikke kunne bekreftes i *in vivo*-tester, konkluderes det med at lamivudin ikke utgjør noen gentoksisk risiko for pasienter som behandles.

En transplacentalt gentoksitetsstudie gjennomført på aper sammenlignet zidovudin alene med kombinasjonen zidovudin og lamivudin med en eksponering ekvivalent til eksponering i mennesker. Studien demonstrerte at fostre eksponert for kombinasjonen *in utero* opprettholdt et høyere nivå av inkorporering av nukleosidanalogs-DNA i flere føtale organer, og viste tegn på flere telomere forkortelser enn hos de som kun ble eksponert for zidovudin. Den kliniske betydningen av disse funnene er ikke kjent.

Det ble ikke sett tegn på mutagenitet eller gentoksitet i *in vitro* mikrobielle mutagenesetester (Ames), *in vitro* alkaliske elusjonstester for DNA-brudd og studier av kromosomaberrasjon *in vitro* og *in vivo* utført med raltegravir.

Karsinogenitet

Resultatene fra karsinogenitetsstudier på rotter og mus med lamivudin over lengre tid viste ikke noe karsinogen potensial relevant for mennesker.

En karsinogenitetsstudie av raltegravir hos mus viste ikke karsinogent potensiale. Ved de høyeste dosene, 400 mg/kg/dag hos hunndyr og 250 mg/kg/dag hos hanndyr, var systemisk eksponering lik klinisk dose på 400 mg to ganger daglig. Hos rotter ble tumorer (plateepitelkarsinomer) i nese/nasofarynx identifisert ved 300 og 600 mg/kg/dag hos hunndyr og 300 mg/kg/dag hos hanndyr. Disse neoplasiene kan skyldes lokal avsetning og/eller aspirasjon av legemiddel på nese/nasofarynx-slimhinnen ved oral dosering med sonde og påfølgende kronisk irritasjon og inflammasjon. Sannsynligvis er dette av begrenset relevans ved tilsiktet klinisk bruk. Ved NOAEL var systemisk eksponering lik en klinisk dose på 400 mg to ganger daglig. Standard gentoksisitetsstudier for å undersøke mutagenitet og klastogenitet var negative.

Utviklingstoksisitet

Raltegravir var ikke teratogent i utviklingstoksisitetsstudier hos rotter og kaniner. En svak økning i insidensen av overtallige ribben ble sett hos rotteunger av mødre som ble eksponert for ca. 4,4 ganger så mye raltegravir som ved human eksponering med 400 mg to ganger daglig basert på AUC_{0-24h}. Det ble ikke sett noen effekter på utviklingen ved 3,4 ganger human eksponering med 400 mg to ganger daglig basert på AUC_{0-24h} (se pkt. 4.6). Liknende funn ble ikke sett hos kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Hypromellose 2910

Krysskarmellosenatrium

Laktosemonohydrat

Silisiumdioksid, kolloidal

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose

Filmdrasjering

Hypromellose

Laktosemonohydrat

Triacetin

Gult jernoksid

Indigokarmin (E132) Aluminat Lake

Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år

Holdbarhet etter anbrudd av pakningen er 30 dager ved oppbevaring under 30 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-boks med barnesikkert lokk (HDPE) med induksjonsforsegling.
Pakningsstørrelse: 1 boks inneholder 60 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/995/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR PATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter markedsføringstillatelsen. Deretter skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen, samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis datoene for innsendelse av en PSUR og oppdatering av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

DUTREBIS 150 mg/300 mg tabletter, filmdrasjerte
lamivudin/raltegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg lamivudin og 300 mg raltegravir (som kramin)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLEPSDATO**

EXP.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/15/995/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

DUTREBIS

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**Boksetikett****1. LEGEMIDLETS NAVN**

DUTREBIS 150 mg/300 mg tabletter, filmdrasjerte
lamivudin/raltegravir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg lamivudin og 300 mg raltegravir (som kalium)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLOPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD + logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/15/995/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

DUTREBIS 150 mg /300 mg tabletter, filmdrasjerte lamivudin/raltegravir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

Dersom du er en forelder/foresatt til et barn som tar DUTREBIS, vennligst les informasjonen nøye sammen med barnet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller ditt barn. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, eller apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva DUTREBIS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker DUTREBIS
3. Hvordan du bruker DUTREBIS
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer DUTREBIS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva DUTREBIS er og hva det brukes mot

Hva DUTREBIS er

DUTREBIS er et antiretroviralt legemiddel som brukes til å behandle infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV). Det inneholder virkestoffene lamivudin og raltegravir:

- Lamivudin tilhører en gruppe legemidler som kalles nukleosidanaloge reverstranskriptasehemmere (NRTI)
- Raltegravir tilhører en gruppe legemidler som kalles HIV-integrasehemmere

Hva DUTREBIS brukes til

DUTREBIS brukes til å behandle HIV (humant immunsviktvirus). HIV er viruset som forårsaker AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

DUTREBIS brukes i kombinasjon med andre legemidler for å behandle voksne, ungdom og barn fra 6 år og eldre som veier minst 30 kg, som er smittet av HIV. Legen din har forskrevet DUTREBIS som hjelp til å kontrollere HIV-infeksjonen din.

Hvordan DUTREBIS virker

Når det brukes sammen med andre legemidler kan DUTREBIS:

- redusere mengden HIV i blodet ditt (dette kalles din virusbelastning/"viral load")
- øke antall CD4-celler (en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle for opprettholdelse av et friskt immunsystem og som hjelper til med å bekjempe infeksjon).

Å redusere mengden HIV i blodet kan forbedre immunsystemet ditt. Dette betyr at kroppen din kan bekjempe infeksjoner bedre.

DUTREBIS bidrar også til å stoppe produksjon av et enzym som kalles "HIV-integrase". Dette enzymet er nødvendig for HIV for å kunne lage mer virus.

DUTREBIS helbreder ikke HIV-infeksjon.

2. Hva du må vite før du bruker DUTREBIS

Bruk ikke DUTREBIS:

- dersom du er allergisk overfor lamivudin, raltegravir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Dersom du er usikker, rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker DUTREBIS.

Advarsler og forsiktighetsregler

Husk at DUTREBIS ikke helbreder HIV-infeksjon. Det betyr at hvis du ikke tar DUTREBIS slik legen din har fortalt deg, kan du fortsatt få infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med HIV.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker DUTREBIS dersom:

- du har hatt depresjon eller psykiatrisk sykdom. Depresjon, inkludert selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, er rapportert hos noen pasienter som tar raltegravir (ett av virkestoffene i DUTREBIS), særlig hos pasienter som tidligere har hatt depresjon eller psykiatrisk sykdom.
- du har nyreproblemer. Legen din kan beslutte å endre dose ved å bruke virkestoffene i DUTREBIS hver for seg.
- du tidligere har hatt problemer med leveren, inkludert hepatitt B eller C. Legen din vil vurdere hvor alvorlig leversykdommen din er før han avgjør om du kan ta dette legemidlet. Ikke slutt å ta DUTREBIS uten legens anbefaling.

Overføring av HIV til andre

HIV-infeksjoner spres ved kontakt med blod eller seksuell omgang med en person som har HIV. Du kan fremdeles overføre HIV når du tar dette legemidlet, selv om risikoen reduseres ved effektiv behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendige for å unngå å smitte andre personer.

Vær oppmerksom på bivirkninger

DUTREBIS kan ha bivirkninger som du trenger å snakke med lege, apotek eller sykepleier om. Se avsnitt 4 for mer informasjon om bivirkninger.

Hudproblemer

Ta øyeblikkelig kontakt med legen din dersom du utvikler utslett. Alvorlige og livstruende hudreaksjoner og allergiske reaksjoner er rapportert hos noen pasienter ved bruk av raltegravir (ett av virkestoffene i DUTREBIS).

Muskelproblemer

Ta øyeblikkelig kontakt med lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever muskelsmerte, ømhet eller muskelsvakhet mens du bruker dette legemidlet.

Infeksjoner

Informér lege, apotek eller sykepleier umiddelbart hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, slik som:

- feber og/eller du føler deg uvel.

Hos noen pasienter med langt kommet HIV-infeksjon, og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at HIV-behandling er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvæv) også forekomme etter at du har startet med medisiner for behandling av din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart.

Informér lege, apotek eller sykepleier umiddelbart hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som:

- muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

Melkesyreacidose

Enkelte personer som tar DUTREBIS, eller lignende legemidler, kan få en bivirkning som kalles "melkesyreacidose" og oppsvulmet lever. Melkesyreacidose forårsakes av en opphopning av melkesyre i kroppen. Det er sjeldent (kan ramme opptil 1 av 1000 personer). Hvis det skjer, skjer det vanligvis etter noen måneders behandling. Det kan være livstruende og føre til organsvikt.

- Melkesyreacidose forekommer mer sannsynlig hos personer som har leverproblemer eller hos personer som er svært overvektige, spesielt kvinner.

Under behandling vil legen din undersøke deg for tegn på melkesyreacidose.

Informér legen din umiddelbart hvis du har noen av de følgende tegn på melkesyreacidose, eller andre symptomer som bekymrer deg:

- dyp, rask eller tung pust, døsighet, numne eller svake armer eller ben, uvelhet (kvalme eller oppkast), magesmerter.

Skjelettproblemer

Noen pasienter som får antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan utvikle en skjelettsykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til skjelettet). Det er større sannsynlighet for dette ved langtidsbehandling mot HIV, alvorligere skade på immunsystemet, overvekt eller bruk av alkohol eller legemidler som kalles kortikosteroider.

- Noen av risikofaktorene for utvikling av osteonekrose er: Varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, alkoholinntak, alvorlig undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar, høyere kroppsmasseindeks (BMI).

Informér legen din dersom du opplever noen av disse symptomene på osteonekrose:

- leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, lene og skulder) og bevegelingsproblemer.

Endring av kroppsfasong

Snakk med legen din hvis du merker endringer i din kroppsfasong. Personer som tar antiretrovirale legemidler kan oppleve at kroppsformen endres. Dette skjer på grunn av endringer i fettfordelingen:

- tap av fett fra ben, armer og ansikt kan forekomme. Ekstra fett kan bygge seg opp rundt magen, brystene eller indre organer. Fettklumper (noen ganger kalt tyrenakke) kan oppstå på baksiden av nakken. Det er ennå ikke kjent hva som forårsaker disse endringene, eller om de har noen langsiktige virkninger.

Enkelte personer som tar DUTREBIS eller andre antiretrovirale legemidler kan ha andre effekter som vises på blodprøver:

- økt nivå av melkesyre i blodet, som i sjeldne tilfeller kan føre til melkesyreacidose, økte nivåer av sukker og fett (triglyserider og kolesterol) i blodet, insulinresistens (hvis du er diabetiker, må du kanskje endre insulindosen for å kontrollere blodsukkeret).

Barn og ungdom

DUTREBIS skal ikke brukes av barn under 6 år.

Andre legemidler og DUTREBIS

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Dette skyldes at DUTREBIS kan påvirke eller bli påvirket av andre legemidler.

DUTREBIS må ikke brukes sammen med legemidlene nedenfor. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du bruker, nylig har brukt eller kan komme til å bruke:

- legemidler som inneholder lamivudin - brukes til å behandle HIV eller hepatitt B
- legemidler som inneholder raltegravir eller emtricitabin - brukes til å behandle HIV
- høye doser kotrimoksazol - brukes til å behandle infeksjoner.
- trimetoprim - brukes til å behandle infeksjoner
- interferoner tatt med eller uten ribavirin - brukes til å behandle hepatitt
- kladribin - brukes til å behandle hårcelleleukemi.
- syrenøytraliserende midler som inneholder aluminium og/eller magnesium - brukes mot halsbrann. Snakk med legen din om andre medisiner du kan ta.
- rifampicin - brukes til å behandle visse infeksjoner, slik som tuberkulose. Rifampicin kan redusere ditt nivå av raltegravir (ett av legemidlene i DUTREBIS). Hvis du tar rifampicin, kan legen din beslutte å endre dosen din ved å bruke de separate virkestoffene i DUTREBIS.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- DUTREBIS er ikke anbefalt under graviditet.
- Kvinner med HIV bør ikke amme, fordi babyen kan bli smittet med HIV via morsmelk. Snakk med legen for å finne den beste måten å mate babyen på.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar noen form for medisin hvis du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke bruk maskiner, kjør eller sykle hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt denne medisinen.

DUTREBIS filmdrasjerte tabletter inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker DUTREBIS

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. DUTREBIS må ikke brukes i kombinasjon med andre medisiner mot HIV.

Hvor mye du skal ta

Voksne, barn og ungdom

Den anbefalte dosen er 1 tablett to ganger daglig.

Bruk av denne medisinen

- Sveig tablett hel (skal ikke knuses eller tygges).
- Medisinen kan tas med eller uten mat eller drikke.

Dersom du tar for mye av DUTREBIS

Ikke ta flere tabletter enn legen anbefaler. Kontakt legen hvis du har tatt for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta DUTREBIS

Hvis du glemmer å ta en dose, ta den så snart som mulig. Hvis du kommer på det før det har gått 6 timer, må du ta tablett med én gang. Hvis det har gått mer enn 6 timer, skal du la være å ta tablett og ta neste dose som vanlig.

Dersom du avbryter behandling med DUTREBIS

Det er viktig at du tar DUTREBIS nøyaktig slik legen har forskrevet. Ikke avslutt behandlingen, fordi:

- Det er svært viktig at du tar alle dine HIV-medisiner slik legen har forklart og på riktig tid på dagen. Dette får medisinene til å virke bedre. Det minsker også faren for at dine medisiner vil slutte å virke mot HIV (også kalt "legemiddelresistens").
- Når du har lite DUTREBIS igjen, må du få mer av legen eller apoteket. Dette skyldes at det er svært viktig å ikke være uten medisin, selv for en kort periode. Bare en kort pause fra medisineren kan føre til at mengden virus i blodet øker. Dette kan bety at HIV-viruset kan utvikle resistens mot DUTREBIS og bli vanskeligere å behandle.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

DUTREBIS inneholder to virkestoffer: lamivudin og raltegravir. Bivirkningene til de to individuelle virkestoffene som finnes i DUTREBIS, er oppgitt nedenfor.

Alvorlige bivirkninger

Oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever noe av det følgende :

Disse er mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 brukere)

- herpesinfeksjoner inkludert helvetesild
- blodmangel inkludert grunnet lavt jernnivå
- tegn og symptomer på infeksjon eller betennelse
- mental sykdom
- selvmordstanker eller selvmordsforsøk
- magebetennelse
- betennelse i leveren. Når hepatitt fører til symptomer, kan dette merkes som magesmerter, kvalme og oppkast, manglende sultfølelse, gulsott (gulfarging av huden eller det hvite i øynene)
- leversvikt (leveren slutter å fungere, noe som kan føre til kraftig blødning, opphovning og pusteproblemer)
- allergisk utslett (som røde prikker eller flekker på huden, noen ganger med blemmer og hevelser)
- visse former for nyreproblemer, slik som tilstander hvor nyrene mister evnen til å fjerne avfallsstoffer og overskudd av vann fra blodet. Når avfallsstoffer og væske hopper seg opp, påvirkes andre systemer i kroppen, og dette kan potensielt føre til komplikasjoner hvis man tar legemidler i større mengder enn det som er anbefalt
- inntak av mer legemiddel enn anbefalt

Disse er sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1000 brukere)

- melkesyreacidose – tegn inkluderer dyp, rask eller tung pust, døsighet, nummenhet eller svakhet i armer eller ben, uvelhet (kvalme eller oppkast), magesmerter.

Oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt over.

Andre bivirkninger

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 brukere)

- hodepine, svimmelhet
- uvelhet (kvalme eller oppkast), diaré, magesmerter
- tretthet, mangel på energi, søvnvansker (insomni)
- feber, nedsatt allmenntilstand
- muskelsmerter og ubehag, leddsmerter

- hoste, irritert eller rennende nese
- utslett, hårtap (alopesi)
- nedsatt appetitt
- unormale drømmer, mareritt, unormal oppførsel, sterk tristhetsfølelse og følelse av å ikke være verdt noe
- følelse av å snurre rundt
- oppblåst mage, mye gass i mage eller tarm, fordøyelsesproblemer, raping
- utslett (oftere når man tar legemidlet sammen med darunavir)
- forhøyede leververdier på blodprøver, unormalt antall hvite blodceller, økte fettnivåer i blodet (slik som kolesterol og triglyserider), økt mengde enzymer fra spyttkjertlene eller bukspyttkjertelen

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 brukere)

- betennelse i hårrøttene, influensa, betennelser i huden som skyldes virus, onkostat eller diaré på grunn av infeksjon (infeksjon i øvre luftveier (slik som betennelse (inflammasjon) i nesehulen eller bihulene som ligger rundt nesen, forkjølelse), infeksjon i lymfeknutene (kjertler i halsen, armhulen eller lysken)
- vorter
- lavt antall hvite blodceller som motvirker infeksjon, smertefulle og hovne kjertler (lymfeknuter) i halsen, armhulene og lysken
- allergisk reaksjon
- økt appetitt, diabetes, høyt blodsukkernivå, sterk tørste, alvorlig vekttap, unormal fordeling av kroppsfett
- angst, forvirring, nedtrykthet, humørsvingninger, panikkanfall
- hukommelsestap, smerter i hånden som skyldes sammenklemming av nerver, oppmerksomhetsforstyrrelse, svimmelhet, økt tåkes stillingsforandringer, unormal smak, økt søvnighet, mangel på energi, glemsomhet, migrenehodepine, redusert følelse ved berøring, nummenhet eller svalhet i armene og/eller bena, prikkende følelse, søvnighet, spenningshodepine, skjelvinger, dårlig søvnkvalitet
- synsforstyrrelser
- summing, visling, plystre lyd, ringing eller annen vedvarende lyd i ørene
- hjertebank, langsomme hjerterytmer, rask eller uregelmessig hjerterytme
- hetetokter, høyt blodtrykk
- skjærende, skurrende eller anstrengt stemme, neseblødning, tetthet i nesen
- smerter i øvre del av magen, ubehag i endetarmen, forstoppelse, munntørrehet, halsbrann, smerter ved svelging, betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt), sår eller irritasjon i magen eller øvre del av tarmen, blødning fra endetarmen, ubehag i magen, betennelse i tannkjøttet, hoven, rød og sår tunge
- opphopning av fett i leveren
- kløser, unormalt hårtap eller tynnere hår, rødhet i huden, unormal fordeling av fett på kroppen, dette kan inkludere tap av fett fra ben, armer og ansikt og økt fett rundt magen, kraftig svetting, nattesvetting, fortykkelse og kløe i huden som skyldes gjentatt kløing, skader i huden, tørr hud
- ryggsmarter, smerter i skjelett og muskler, muskelsvakhet eller -ømheter, nakkesmerter, smerter i armer eller ben, senebetennelse, redusert mengde mineraler i knoklene
- nyresten, nattlig vannlating, nyrecyster
- ereksjonsproblemer, forstørrede bryster hos menn, symptomer på overgangsalder
- ubehag i brystet, frysninger, opphovnet ansikt, nervøs skjelving, hevelse i nakken, hovne hender, ankler eller føtter, smerte
- blodprøver som viser redusert antall blodplater (en type celler som hjelper blodet til å størkne), blodprøver som viser redusert nyrefunksjon, økt mengde muskelenzymer i blodet, sukker i urinen, røde blodceller i urinen, vektøkning, økt livvidde, redusert mengde protein (albumin) i blodet, lenger tid før blodet størkner, blodprøver som viser

lavt antall røde blodceller (anemi)

Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1000 brukere)

- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt, tunge eller hals som kan føre til vanskeligheter med å svelge eller puste
- nedbryting av muskelvev
- leverproblemer, som gulfarging av huden eller det hvite i øynene, oppsvulmet lever eller fettlever
- blodprøve som viser en økning av et enzym kalt amylase

Svært sjeldne (kan ramme opptil 1 av 10 000 brukere)

- blodprøve som viser manglende evne i benmargen til å produsere nye røde blodceller (erytroplasi)

Ytterligere bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

- hyperaktivitet

Muskelsmerte, ømhet eller svakhet er rapportert ved bruk av raltegravir.

Pasienter med HIV har høyere risiko for å utvikle kreft enn pasienter uten denne sykdommen. I kliniske studier ble kreft observert like ofte hos pasienter som fikk raltegravir som hos pasienter som fikk andre HIV-legemidler.

Informér lege, apotek eller sykepleier hvis du opplever noen av bivirkningene nevnt ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Ap. endix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer DUTREBIS

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
- Legemidlet skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av DUTREBIS

- Virkestoffer er lamivudin og raltegravir. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg lamivudin og 300 mg raltegravir (som kalium).
- Andre innholdsstoffer er: hypromellose (2910), krysskarmelosenatrium, laktosemonohydrat, silisiumdioksid (kolloidal), magnesiumstearat og mikrokrySTALLinsk cellulose. I tillegg inneholder filmdrasjeringen følgende inaktive innholdsstoffer: hypromellose, laktosemonohydrat, triacetin, gult jernoksid, Indigokarmin (E132) Aluminium Lake og titandioksid.

Hvordan DUTREBIS ser ut og innholdet i pakningen

Den filmdrasjerte tabletten er oval, grønn, merket med "144" på én side. Én pakningsstørrelse er tilgjengelig: 1 boks med 60 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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.: +361 838 33 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
msdeest@merck.com

AT

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

EL

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

PL

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

ES

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

PT

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 6300
info@msd.fi

SE

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

UK

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.