

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DUTREBIS 150 mg + 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny i 300 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 39,70 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Zielona, owalna tabletka oznakowana „144” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

DUTREBIS jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) u dorosłych pacjentów, młodzieży i dzieci w wieku od 6 lat i o masie ciała co najmniej 30 kg, u których nie stwierdzono obecnie ani w przeszłości oporności wirusa na przeciwwirusowe produkty lecznicze z grup InSTI (ang. *Integrase Strand Transfer Inhibitor*) i NRTI (ang. *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*) (patrz punkty 4.2, 4.4, i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Produkt leczniczy DUTREBIS należy stosować w skojarzeniu z innymi aktywnymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (ang. ART, *anti-retroviral therapy*) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osoby dorosłe, młodzież i dzieci (w wieku od 6 do 11 lat i o masie ciała co najmniej 30 kg)

Zalecana dawka to jedna tabletka (150 mg lamiwudyny + 300 mg raltegrawiru) dwa razy na dobę.

Raltegrawir jest dostępny również w postaci tabletek do rozgryzania i żucia przeznaczonych do stosowania u dzieci o masie ciała wynoszącej co najmniej 11 kg oraz w postaci granulatów do sporządzania zawiesiny doustnej przeznaczonego do stosowania u niemowląt i małych dzieci w wieku od 4 tygodni i o masie ciała wynoszącej co najmniej 3 kg, lecz mniej niż 20 kg. W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat dawkowania należy zapoznać się z treścią Charakterystyk Produktu Leczniczego dotyczących tabletek do rozgryzania i żucia oraz granulatów do sporządzania zawiesiny doustnej.

Lamiwudyna jest dostępna również w postaci roztworu doustnego przeznaczonego do stosowania u dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 14 kg lub u pacjentów, którzy nie mogą połknąć tabletek.

Dawka maksymalna to jedna tabletka dwa razy na dobę.

Postępowanie w przypadku pominięcia dawki

Jeżeli produkt leczniczy DUTREBIS nie został przyjęty w czasie do 6 godzin od momentu, w którym zazwyczaj jest przyjmowany, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć zaleconą dawkę produktu leczniczego DUTREBIS. Jeśli upłynęło więcej niż 6 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i przyjąć kolejną dawkę według ustalonego schematu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące stosowania lamiwudyny i raltegrawiru u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego DUTREBIS w tej populacji pacjentów. Należy monitorować czynność nerek, ponieważ lamiwudyna jest głównie wydalana przez nerki, a pacjenci w podeszłym wieku są bardziej narażeni na występowanie zaburzeń czynności nerek. Osłabienie czynności nerek może spowodować konieczność zmiany leczenia z produktu leczniczego DUTREBIS na schemat z podawaniem oddzielnie poszczególnych składników (lamiwudyny i raltegrawiru). Sposób dawkowania opisano w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla poszczególnych składników produktu leczniczego DUTREBIS.

Zaburzenia czynności nerek

Produktu leczniczego DUTREBIS nie należy stosować u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi <50 ml/min. Należy monitorować czynność nerek u pacjentów, którzy są bardziej narażeni na występowanie zaburzeń czynności nerek. Jeżeli klirens kreatyniny zmniejszy się do <50 ml/min, należy zmienić leczenie produktem leczniczym DUTREBIS na schemat z podawaniem oddzielnie poszczególnych składników (lamiwudyny i raltegrawiru). Sposób dawkowania opisano w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla poszczególnych składników produktu leczniczego DUTREBIS. Ze względu na to, że nie wiadomo w jakim stopniu produkt leczniczy DUTREBIS może być eliminowany w wyniku dializ, należy unikać podawania produktu leczniczego DUTREBIS przed sesją dializoterapii (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego DUTREBIS. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lamiwudyny i raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego DUTREBIS u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego DUTREBIS nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dawkowanie u dzieci w wieku poniżej 6 lat oraz u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 30 kg wymaga dostosowania dawki poszczególnych składników produktu leczniczego DUTREBIS w zależności od masy ciała. Sposób dawkowania opisano w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla poszczególnych składników produktu leczniczego DUTREBIS. Aktualnie dostępne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy DUTREBIS tabletki można podawać niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać w całości bez kruszenia i żucia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego DUTREBIS w monoterapii.

Depresja

Zgłaszano przypadki depresji, w tym myśli i zachowań samobójczych, podczas stosowania raltegrawiru, zwłaszcza u pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego DUTREBIS u pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie.

Zaburzenia czynności nerek

Produktu leczniczego DUTREBIS nie należy stosować u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi <50 ml/min. Należy monitorować czynność nerek u pacjentów, którzy są bardziej narażeni na występowanie zaburzeń czynności nerek. Jeżeli klirens kreatyniny zmniejszy się do <50 ml/min, należy zmienić leczenie produktem leczniczym DUTREBIS na schemat z podawaniem oddzielnie poszczególnych składników (lamiwudyny i raltegrawiru) (patrz punkt 4.2). Sposób dawkowania opisano w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla poszczególnych składników produktu leczniczego DUTREBIS.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących lamiwudynę lub inne przeciwretrowirusowe produkty lecznicze mogą rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania związane z zakażeniem wirusem HIV, dlatego powinni oni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

Przenoszenie zakażenia HIV

Pacjentom należy wyjaśnić, że aktualnie leczenie przeciwretrowirusowe nie powoduje całkowitego wyleczenia zakażenia HIV, nie dowiedziono także, że zapobiega ryzyku przeniesienia HIV na inne osoby przez kontakt z krwią. Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Wirusologiczne niepowodzenie leczenia oraz rozwój oporności

Obserwowano ogólnie znaczną między- i wewnątrzosobniczą zmienność parametrów farmakokinetycznych raltegrawiru (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Raltegrawir ma stosunkowo niską barierę genetyczną oporności. Z tego względu, kiedy to tylko możliwe, produkt leczniczy DUTREBIS należy stosować w skojarzeniu z innymi aktywnymi, przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, aby zminimalizować prawdopodobieństwo niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności (patrz punkt 5.1).

Zapalenie trzustki

Podczas przyjmowania lamiwudyny rzadko występowały przypadki zapalenia trzustki. Jednak nie stwierdzono jednoznacznie, czy przypadki te były związane z leczeniem przeciwretrowirusowym, czy też wynikały z przebiegu choroby HIV. Stosowanie produktu leczniczego DUTREBIS należy natychmiast przerwać, jeśli kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe lub nieprawidłowe wskaźniki laboratoryjne wskazują na zapalenie trzustki.

Kwasica mleczanowa

Kwasicę mleczanową, zwykle związaną z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby, zgłaszano w czasie stosowania nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. NRTIs, *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), takich jak lamiwudyna. Wczesne objawy (objawowy nadmiar mleczanów) obejmują łagodne objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty oraz ból brzucha), niespecyficzne osłabienie, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego [szybki i (lub) głęboki oddech] lub objawy neurologiczne (w tym spowolnienie motoryczne).

Kwasica mleczanowa wiąże się z wysoką śmiertelnością i może być związana z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby lub niewydolnością nerek.

Kwasica mleczanowa zwykle występuje po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia.

Leczenie nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy przerwać w przypadku wystąpienia objawów nadmiaru mleczanów i metabolicznej lub mleczanowej kwasicy, postępującej hepatomegalii lub szybkiego zwiększenia aktywności aminotransferaz.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy u wszystkich pacjentów (szczególnie u otyłych kobiet) z hepatomegalią, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka choroby wątroby i stłuszczenia wątroby (w tym leczenie niektórymi produktami leczniczymi i spożywanie alkoholu). Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C i leczeni interferonem alfa i rybawiryną mogą stanowić grupę szczególnego ryzyka.

Należy szczególnie uważnie obserwować pacjentów z grup zwiększonego ryzyka

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego DUTREBIS. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lamiwudyny i raltegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego DUTREBIS u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby, częściej występują nieprawidłowości w czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. CART, *combination anti-retroviral therapy*). Pacjentów tych należy monitorować zgodnie z zasadami standardowej praktyki medycznej. Jeśli pojawią się objawy nasilenia choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia.

Pacjenci z występującym jednocześnie zakażeniem wirusem HIV i wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych leczeniu przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych dotyczących wątroby. Lekarze powinni sprawdzić optymalne postępowanie w przypadku zakażenia HIV u pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem HBV w aktualnych wytycznych dotyczących leczenia HIV. Jeżeli jednocześnie stosowane są produkty lecznicze przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy także zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych. Jeżeli leczenie produktem leczniczym DUTREBIS u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynnościowych wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamiwudyny może powodować ostre nasilenie zapalenia wątroby.

Martwica kości

Zgłaszano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) długotrwale stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, chociaż uważa się, że etiologia schorzenia jest wieloczynnikowa (obejmuje stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie upośledzenie odporności i wyższe wartości wskaźnika masy ciała). Należy zalecić pacjentom, aby zgłosili się do lekarza w przypadku wystąpienia bólu stawów, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Lipodystrofia

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia). Odległe następstwa tych zmian nie są

obecnie znane. Wiedza o ich mechanizmach jest niekompletna. Związek między stłuszczeniem narządowym a inhibitorami proteazy (PI) i między nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) a lipoatrofią jest hipotetyczny. Zwiększone ryzyko lipodystrofii jest związane z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek, i z czynnikami związanymi z produktami leczniczymi, takimi jak długość prowadzonego leczenia przeciwretrowirusowego i związanymi z nim zaburzeniami metabolicznymi. Badanie kliniczne powinno uwzględniać ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Należy także zwrócić uwagę na pomiar na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć we właściwy sposób (patrz punkt 4.8).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV, z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące dotychczas objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Reakcje takie obserwowano zwykle w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia grzybkami i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Zaburzenia mitochondrialne

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększenie aktywności lipazy). Zaburzenia te są często przemijające. Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (zwiększone napięcie mięśniowe, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie nukleozydowych i nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, nawet jeśli nie wykryto u nich HIV. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń.

Miopatia i rabdomioliza

Podczas stosowania raltegrawiru zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego DUTREBIS u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono występowanie miopatii lub rabdomiolizy, lub u których istnieją czynniki predysponujące do ich wystąpienia, w tym przyjmowanie innych produktów leczniczych wywołujących tego rodzaju zaburzenia (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Produktu leczniczego DUTREBIS nie należy stosować z żadnymi innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, raltegrawir ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycyabinę.

Nie zaleca się stosowania lamiwudyny w skojarzeniu z kladrybiną (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie raltegrawiru z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i magnez, prowadziło do zmniejszenia stężeń raltegrawiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego DUTREBIS z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku zawierającymi glin i (lub) magnez (patrz punkt 4.5).

Nie należy stosować produktu leczniczego DUTREBIS jednocześnie z ryfampicyną ze względu na zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu (patrz punkt 4.5); nie jest znany wpływ na skuteczność raltegrawiru. Jeśli nie można uniknąć stosowania ryfampicyny, należy zmienić leczenie produktem leczniczym DUTREBIS na schemat z podawaniem oddzielnie poszczególnych składników (lamiwudyny i raltegrawiru). Sposób dawkowania opisano w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla poszczególnych składników produktu leczniczego DUTREBIS.

Ponadto należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego DUTREBIS z innymi silnymi induktorami urydynodifosforanu glukuronylotransferazy (ang. UGT, *uridine diphosphate glucuronosyltransferase*) typu 1A1.

Ciężkie reakcje skórne i reakcje nadwrażliwości

Ciężkie, mogące zagrażać życiu oraz śmiertelne reakcje skórne zgłaszano w większości przypadków u pacjentów przyjmujących raltegrawir jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których działanie wiąże się z tego typu reakcjami. Były to m.in. zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Zgłaszano także występowanie reakcji nadwrażliwości charakteryzujących się wysypką, objawami ogólnoustrojowymi i niekiedy zaburzeniami czynności narządów, w tym niewydolnością wątroby. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe ciężkich reakcji skórnych lub reakcji nadwrażliwości (w tym m.in. ciężka wysypka lub wysypka z gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, zapalenie wątroby, eozynofilia, obrzęk naczynioruchowy), należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego DUTREBIS oraz innych produktów leczniczych mogących wywoływać takie reakcje. Należy kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym aktywność aminotransferaz wątrobowych i rozpocząć odpowiednie leczenie. Jeśli po pojawieniu się ciężkiej wysypki opóźni się przerwanie stosowania produktu leczniczego DUTREBIS oraz innych produktów leczniczych mogących wywoływać takie reakcje, może wystąpić reakcja zagrażająca życiu.

Wysypka

U wcześniej leczonych pacjentów, którym podawano zestawy produktów leczniczych zawierające raltegrawir i darunawir, wysypka występowała częściej niż u pacjentów otrzymujących raltegrawir bez darunawiru lub darunawir bez raltegrawiru (patrz punkt 4.8).

Laktoza

Produkt leczniczy DUTREBIS tabletki powlekane zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy DUTREBIS zawiera lamiwudynę i raltegrawir, dlatego podczas stosowania tego produktu leczniczego mogą wystąpić wszelkie interakcje stwierdzone podczas podawania tych substancji czynnych oddzielnie. Badania dotyczące interakcji dla tych substancji czynnych przeprowadzono wyłącznie u dorosłych

W metabolizmie lamiwudyny nie bierze udziału CYP3A, dlatego interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez ten układ enzymatyczny (np. inhibitory proteazy) są mało prawdopodobne.

Badania *in vitro* wskazują, że raltegrawir nie jest substratem enzymów cytochromu P450 (CYP), nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A, nie indukuje CYP3A4, ani nie hamuje procesów transportu, w których pośredniczy glikoproteina P. Na podstawie tych danych można stwierdzić, że wpływ raltegrawiru na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami tych enzymów lub glikoproteiny P jest mało prawdopodobny.

Lamiwudyna jest eliminowana głównie na drodze aktywnego wydalania przez nerki poprzez system transportu kationów organicznych. Możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi

stosowanymi jednocześnie należy brać pod uwagę szczególnie wtedy, kiedy główną drogą eliminacji jest aktywne wydalanie przez nerki za pośrednictwem systemu transportu kationów organicznych, jak to ma miejsce w przypadku np. trimetoprymu. Inne produkty lecznicze (np. ranitydyna, cymetydyna) są wydalane tylko częściowo w tym mechanizmie i nie wykazują interakcji z lamiwudyną. Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. didanozyna, zydowudyna) nie są wydalane w tym mechanizmie i dlatego jest mało prawdopodobne, aby występowały ich interakcje z lamiwudyną.

Na podstawie wyników badań *in vitro* oraz *in vivo* ustalono, że raltegrawir eliminowany jest głównie w wyniku metabolicznej reakcji glukuronidacji, w której pośredniczy UGT1A1.

Chociaż w badaniach *in vitro* wykazano, że raltegrawir nie jest inhibitorem UDP-glukuronylotransferaz (ang. UGT, *UDP glucuronosyltransferase*) 1A1 i 2B7, wyniki jednego badania klinicznego wskazują na możliwość częściowego hamowania aktywności UGT1A1 *in vivo*, na podstawie zaobserwowanego wpływu na mechanizm glukuronidacji bilirubiny. Zakres tego zjawiska nie wydaje się jednak wpływać na istotne klinicznie interakcje pomiędzy lekami.

Obserwowano znaczną zmienność między- i wewnątrzsobniczą farmakokinetyki raltegrawiru. Poniższe informacje dotyczące interakcji z innymi lekami oparte są na wartościach średnich geometrycznych. Nie można dokładnie przewidzieć, jaki będzie efekt u poszczególnych pacjentów.

W badaniu interakcji leków z zastosowaniem produktu leczniczego DUTREBIS i etrawiryny nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji pomiędzy raltegrawirem i etrawiryną, mających znaczenie dla raltegrawiru. Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku podawania tych leków razem.

Podawanie 160 mg trimetoprymu z 800 mg sulfametoksazolu powoduje 40% zwiększenie ekspozycji na lamiwudynę z powodu interakcji z jednym ze składników – trimetoprymem; sulfametoksazol jest składnikiem, który nie wchodzi w interakcje. Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania produktu leczniczego DUTREBIS, chyba że u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2). Lamiwudyna nie wpływa na farmakokinetykę trimetoprymu ani sulfametoksazolu. Podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego DUTREBIS należy prowadzić kliniczną obserwację pacjenta. Należy unikać podawania produktu leczniczego DUTREBIS jednocześnie z ko-trimoksazolem w dużych dawkach w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii* (ang. PCP, *Pneumocystis carinii pneumonia*) i toksoplazmozy.

Obserwowano nieznaczne zwiększenie (o 28%) wartości C_{max} zydowudyny podczas jednoczesnego podawania z lamiwudyną, natomiast całkowita ekspozycja na lek (AUC) nie ulegała znaczącym zmianom. Zydowudyna nie ma wpływu na farmakokinetykę lamiwudyny (patrz punkt 5.2).

W warunkach *in vitro* lamiwudyna hamuje fosforylację wewnątrzkomórkową kladrybiny, co potencjalnie może doprowadzić do utraty skuteczności kladrybiny w razie skojarzonego stosowania tych substancji w warunkach klinicznych. Niektóre wyniki kliniczne także potwierdzają możliwą interakcję między lamiwudyną a kladrybiną. Dlatego też nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego DUTREBIS z kladrybiną (patrz punkt 4.4).

W badaniach dotyczących interakcji raltegrawir nie wywierał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę etrawiryny, marawiroku, tenofowiru, hormonalnych środków antykoncepcyjnych, metadonu, midazolamu lub boceprewiru.

W niektórych badaniach równoczesne podawanie raltegrawiru i darunawiru powodowało nieznaczne zmniejszenie stężenia darunawiru w osoczu. Mechanizm tego działania nie jest znany. Jednak wpływ raltegrawiru na stężenia darunawiru w osoczu wydaje się nie mieć znaczenia klinicznego.

Nie należy stosować produktu leczniczego DUTREBIS jednocześnie z ryfampicyną. Ryfampicyna powoduje zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu. Nie jest znany jej wpływ na skuteczność raltegrawiru. Jeśli jednak nie da się uniknąć stosowania produktu leczniczego DUTREBIS

jednocześnie z ryfampicyną, należy zmienić leczenie tym produktem leczniczym na schemat z podawaniem oddzielnie poszczególnych składników (lamiwudyny i raltegrawiru). Sposób dawkowania opisano w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla poszczególnych składników produktu leczniczego DUTREBIS. Ponieważ raltegrawir jest metabolizowany głównie przez UGT1A1, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego DUTREBIS z innymi silnymi induktorami UGT1A1. Nie jest znany wpływ innych silnych induktorów enzymów biorących udział w metabolizmie leków, takich jak fenytoina i fenobarbital, na UGT1A1. Słabsze induktory (np. efawirenz, newirapina, etrawiryna, ryfabutyna, glikokortykosteroidy, ziele dziurawca, pioglitazon) można podawać z produktem leczniczym DUTREBIS.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego DUTREBIS z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami UGT1A1 (np. atazanawir), może powodować zwiększenie stężeń raltegrawiru w osoczu. Słabsze inhibitory UGT1A1 (np. indynawir, sakwinawir) mogą także powodować zwiększenie stężeń raltegrawiru w osoczu, ale w mniejszym stopniu niż atazanawir. Ponadto tenofowir może powodować zwiększenie stężeń raltegrawiru w osoczu, chociaż nie jest znany mechanizm tego działania (patrz Tabela 1). W badaniach klinicznych, w ramach optymalnej terapii podstawowej, znaczna część pacjentów przyjmowała atazanawir i (lub) tenofowir, oba leki powodujące podwyższenie stężeń raltegrawiru w osoczu. Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów przyjmujących atazanawir i (lub) tenofowir był na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów, którzy nie stosują tych leków. Z tego względu nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego DUTREBIS.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego DUTREBIS z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi dwuwartościowe kationy metali, może zmniejszać wchłanianie raltegrawiru przez chelatację, co powoduje zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu. Przyjęcie leku zobojętniającego kwas solny w żołądku, zawierającego glin i magnez w ciągu 6 godzin od podania raltegrawiru znacznie zmniejszało stężenia raltegrawiru w osoczu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego DUTREBIS z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez. Jednoczesne podawanie raltegrawiru z lekiem zobojętniającym kwas solny w żołądku, zawierającym węglan wapnia powodowało zmniejszenie stężeń raltegrawiru w osoczu, jednak ta interakcja nie jest uznawana za istotną klinicznie. Dlatego podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego DUTREBIS z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi węglan wapnia, nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego DUTREBIS z innymi lekami, które zwiększają pH soku żołądkowego (np. omeprazolem i famotydyną), może zwiększać szybkość wchłaniania raltegrawiru i powodować zwiększenie stężeń raltegrawiru w osoczu (patrz Tabela 1). Profile bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z badań fazy III, przyjmujących inhibitory pompy protonowej lub antagonistów receptora H_2 były porównywalne z profilami obserwowanymi u pacjentów, którzy nie przyjmowali tych leków zobojętniających. Z tego względu nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego DUTREBIS podczas stosowania inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptora H_2 .

Interakcje między składnikami produktu leczniczego DUTREBIS a jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi wyszczególniono w Tabeli 1 przedstawionej poniżej.

Tabela 1
Dane dotyczące interakcji farmakokinetycznych pomiędzy poszczególnymi substancjami czynnymi produktu leczniczego DUTREBIS a innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym DUTREBIS
PRZECIWRĘTROWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Inhibitory proteazy (PI)		
atazanawir, rytonawir, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 41% raltegrawir C _{12 h} ↑ 77% raltegrawir C _{max} ↑ 24% (hamowanie UGT1A1)	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego DUTREBIS.
atazanawir, rytonawir, lamiwudyna	Nie badano interakcji	
typranawir, rytonawir, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 24% raltegrawir C _{12 h} ↓ 55% raltegrawir C _{max} ↓ 18% (indukowanie UGT1A1)	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego DUTREBIS.
typranawir, rytonawir, lamiwudyna	Nie badano interakcji	
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
efawirenz, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 36% raltegrawir C _{12 h} ↓ 21% raltegrawir C _{max} ↓ 36% (indukowanie UGT1A1)	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego DUTREBIS.
efawirenz, lamiwudyna	Nie badano interakcji	
etrawiryna, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 10% raltegrawir C _{12 h} ↓ 34% raltegrawir C _{max} ↓ 11% (indukowanie UGT1A1) etrawiryna AUC ↑ 10% etrawiryna C _{12 h} ↑ 17% etrawiryna C _{max} ↑ 4%	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego DUTREBIS ani etrawiryny.
etrawiryna, DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamiwudyny + 300 mg raltegrawiru)	raltegrawir AUC ↑ 8% raltegrawir C _{max} ↑ 20% raltegrawir C _{12 h} ↓ 14%	
Nukleozydowe lub nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
emtrycytabina	Nie badano interakcji	Produkt leczniczy DUTREBIS nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z produktami zawierającymi emtrycytabinę, gdyż zarówno lamiwudyna (w produkcie leczniczym DUTREBIS), jak i emtrycytabina są analogami cytydyny (tzn. występuje ryzyko interakcji wewnątrzkomórkowych, patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym DUTREBIS
tenofowir, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 49% raltegrawir C _{12 h} ↑ 3% raltegrawir C _{max} ↑ 64% (mechanizm interakcji nieznany) tenofowir AUC ↓ 10% tenofowir C _{24 h} ↓ 13% tenofowir C _{max} ↓ 23%	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego DUTREBIS ani fumaranu dizoproksylu tenofowiru.
tenofowir, lamiwudyna	Nie badano interakcji	
zydowudyna, lamiwudyna	lamiwudyna PK ↔ zydowudyna C _{max} ↑ 28% zydowudyna AUC ↔	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego DUTREBIS ani zydowudyny.
zydowudyna, raltegrawir	Nie badano interakcji	
kladrybina, raltegrawir	Nie badano interakcji	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego DUTREBIS z kladrybiną.
kladrybina, lamiwudyna	Możliwa interakcja między lamiwudyną, a kladrybiną wskutek inhibicji wewnątrzkomórkowej fosforylacji kladrybiny przez lamiwudynę.	
<i>Inhibitory CCR5</i>		
marawirok, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 37% raltegrawir C _{12 h} ↓ 28% raltegrawir C _{max} ↓ 33% (mechanizm interakcji nieznany) marawirok AUC ↓ 14% marawirok C _{12 h} ↓ 10% marawirok C _{max} ↓ 21%	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego DUTREBIS ani marawiroku.
marawirok, lamiwudyna	Nie badano interakcji	
PRZECIWWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W WIRUSOWYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU C		
<i>NS3/4A inhibitory proteazy (PI)</i>		
boceprewir, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↑ 4% raltegrawir C _{12 h} ↓ 25% raltegrawir C _{max} ↑ 11% boceprewir AUC ↓ 2% boceprewir C _{8 h} ↓ 26% boceprewir C _{max} ↓ 4% (mechanizm interakcji nieznany)	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego DUTREBIS ani boceprewiru.
boceprewir, lamiwudyna	Nie badano interakcji	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym DUTREBIS
LEKI PRZECIWBAKTERYJNE		
Leki przeciwprątkowe		
ryfampicyna, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dawka pojedyncza)	raltegrawir AUC ↓ 40% raltegrawir C _{12 h} ↓ 61% raltegrawir C _{max} ↓ 38% (indukowanie UGT1A1)	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ryfampicyny z produktem leczniczym DUTREBIS. Jeśli jednak nie da się uniknąć stosowania jednocześnie z ryfampicyną, należy zmienić leczenie produktem leczniczym DUTREBIS na schemat z podawaniem oddzielnie poszczególnych substancji czynnych (lamiwudyny i raltegrawiru). Sposób dawkowania opisano w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla poszczególnych składników produktu leczniczego DUTREBIS (patrz punkt 4.4).
ryfampicyna, lamiwudyna	Nie badano interakcji	
trimetoprym, sulfametoksazol, raltegrawir	Nie badano interakcji.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego DUTREBIS lub trimetoprymu z sulfametoksazolem, jeśli u pacjenta nie występują zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2). Należy unikać podawania produktu leczniczego DUTREBIS jednocześnie z ko-trimoksazolem w dużych dawkach w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis carinii</i> i toksoplazmozy.
trimetoprym, sulfametoksazol, lamiwudyna	lamiwudyna AUC ↑ 40% trimetoprym PK ↔ sulfametoksazol PK ↔	
LEKI USPOKAJAJĄCE		
midazolam, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania produktu leczniczego DUTREBIS ani midazolamu. Wyniki wskazują na to, że raltegrawir nie jest ani induktorem, ani inhibitorem CYP3A4, a zatem można się spodziewać, że nie wpływa na farmakokinetykę produktów leczniczych, które są substratami CYP3A4.
midazolam, lamiwudyna	Nie badano interakcji	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym DUTREBIS
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE KWAS SOLNY W ŻOŁĄDKU, ZAWIERAJĄCE KATIONY METALI		
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający wodorotlenki glinu i magnezu, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 49% raltegrawir C_{12h} ↓ 63% raltegrawir C_{max} ↓ 44% <u>2 godziny przed raltegrawirem</u> raltegrawir AUC ↓ 51% raltegrawir C_{12h} ↓ 56% raltegrawir C_{max} ↓ 51% <u>2 godziny po raltegrawirze</u> raltegrawir AUC ↓ 30% raltegrawir C_{12h} ↓ 57% raltegrawir C_{max} ↓ 24% <u>6 godzin przed raltegrawirem</u> raltegrawir AUC ↓ 13% raltegrawir C_{12h} ↓ 50% raltegrawir C_{max} ↓ 10% <u>6 godzin po raltegrawirze</u> raltegrawir AUC ↓ 11% raltegrawir C_{12h} ↓ 49% raltegrawir C_{max} ↓ 10% (chelatacja kationów metali)	Leki zobojętniające kwas solny w żołądku, zawierające glin i magnez zmniejszają stężenia raltegrawiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego DUTREBIS z lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku, zawierającymi glin i (lub) magnez.
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający wodorotlenki glinu i magnezu, lamiwudyna	Nie badano interakcji	
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający węglan wapnia, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↓ 55% raltegrawir C_{12h} ↓ 32% raltegrawir C_{max} ↓ 52% (chelatacja kationów metali)	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego DUTREBIS.
lek zobojętniający kwas solny w żołądku, zawierający węglan wapnia, lamiwudyna	Nie badano interakcji	
LEKI BLOKUJĄCE RECEPTORY H_2 I INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
omeprazol, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 37% raltegrawir C_{12h} ↑ 24% raltegrawir C_{max} ↑ 51% (zwiększona rozpuszczalność)	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego DUTREBIS.
omeprazol, lamiwudyna	Interakcja nie była badana	
famotydyna, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 44% raltegrawir C_{12h} ↑ 6% raltegrawir C_{max} ↑ 60% (zwiększona rozpuszczalność)	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego DUTREBIS.
famotydyna, lamiwudyna	Nie badano interakcji	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcje (mechanizm, jeśli znany)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym DUTREBIS
HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
etynyloestradiol norelgestromina, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	etynyloestradiol AUC ↓ 2% etynyloestradiol C _{max} ↑ 6% norelgestromina AUC ↑ 14% norelgestromina C _{max} ↑ 29%	Nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania produktu leczniczego DUTREBIS ani hormonalnych środków antykoncepcyjnych (zawierających pochodne estrogeny i (lub) progesteronu).
etynyloestradiol norelgestromina, lamiwudyna	Interakcja nie była badana	
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
metadon, raltegrawir (raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego DUTREBIS ani metadonu.
metadon, lamiwudyna	Nie badano interakcji	

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować produktu leczniczego DUTREBIS w okresie ciąży.

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania raltegrawiru u kobiet w ciąży. Jednak duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży przyjmujących lamiwudynę (ponad 1000 narażonych kobiet) wskazuje, że lamiwudyna nie wywołuje wad rozwojowych. Badania z zastosowaniem raltegrawiru u zwierząt wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane.

U pacjentek z występującym jednocześnie zapaleniem wątroby, leczonych produktem leczniczym DUTREBIS, które następnie zaszły w ciążę, należy rozważyć możliwość nawrotu zapalenia wątroby po przerwaniu leczenia produktem leczniczym DUTREBIS.

Zaburzenia mitochondrialne

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (patrz punkt 4.4).

Rejestr przypadków stosowania przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w ciąży

W celu monitorowania wpływu na matkę i dziecko w przypadku nieumyślnego zastosowania produktu leczniczego DUTREBIS w okresie ciąży, stworzono Rejestr przypadków stosowania przeciwretrowirusowych produktów leczniczych w ciąży. Zachęca się lekarzy do wpisywania pacjentek do tego rejestru.

Podjmując decyzję o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszenia ryzyka przeniesienia HIV na noworodka, jako zasadę przy ocenie bezpieczeństwa dla płodu, należy brać pod uwagę zarówno dane uzyskane w badaniach na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie zaleca się karmienia piersią podczas przyjmowania produktu leczniczego DUTREBIS. Zgodnie z ogólną zasadą zaleca się, aby matki zakażone HIV nie karmiły piersią dzieci, w celu uniknięcia przeniesienia HIV.

Po podaniu doustnym, lamiwudyna przenika do mleka ludzkiego w stężeniach podobnych do występujących w surowicy.

Nie wiadomo, czy raltegrawir przenika do mleka ludzkiego. Raltegrawir przenika jednak do mleka karmiących samic szczurów. Po podaniu samicom szczurów raltegrawiru w dawce 600 mg/kg mc. na dobę, średnie stężenie substancji czynnej w mleku tych zwierząt było około 3-krotnie większe niż w osoczu.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu produktu leczniczego DUTREBIS na płodność u ludzi. Nie stwierdzono wpływu na płodność u samców i samic szczurów po podaniu raltegrawiru w dawkach do 600 mg/kg mc. na dobę, które powodują 3-krotnie większą ekspozycję na produkt leczniczy w porównaniu do ekspozycji u ludzi, uzyskiwanej po podaniu zalecanych dawek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania schematów leczenia zawierających raltegrawir u pewnej liczby pacjentów zgłaszano występowanie zawrotów głowy, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nie prowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów dotyczących bezpośrednio produktu leczniczego DUTREBIS. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego DUTREBIS oparty jest na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania poszczególnych składników produktu leczniczego DUTREBIS (lamiwudyny i raltegrawiru).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w trakcie leczenia lamiwudyną były ból głowy, nudności, złe samopoczucie, zmęczenie, objawy podmiotowe i przedmiotowe w obrębie nosa, biegunka i kaszel. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia raltegrawirem były ból głowy i nudności.

Podczas stosowania analogów nukleozydów obserwowano przypadki kwasicy mleczanowej, czasami zakończone zgonem, zazwyczaj związane ze znacznym powiększeniem i stłuszczeniem wątroby (patrz punkt 4.4).

Wśród wcześniej leczonych pacjentów oraz pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy rozpoczęli leczenie raltegrawirem w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, odnotowano występowanie nowotworów złośliwych. Rodzaje i częstość występowania określonych nowotworów były takie same, jak spodziewane w populacji osób z ciężkim upośledzeniem odporności. Ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego odnotowane w tych badaniach było podobne w grupach otrzymujących raltegrawir i w grupach otrzymujących porównawcze produkty lecznicze.

U osób leczonych raltegrawirem obserwowano w badaniach laboratoryjnych nieprawidłowe wyniki oznaczeń aktywności kinazy kreatynowej stopnia 2-4. Zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego DUTREBIS u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono występowanie miopatii lub rabdomiolizy, lub u których istnieją czynniki predysponujące do ich wystąpienia, w tym przyjmowanie innych produktów leczniczych powodujących tego rodzaju zaburzenia (patrz punkt 4.4).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia), w tym utratą podskórnej tkanki tłuszczowej w obwodowych częściach ciała i twarzy, zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzuszej i narządowej, przerostem piersi i gromadzeniem się tkanki tłuszczowej na karku („bawoli kark”).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe jest związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia i nadmiar mleczanów (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z ogólnie uznanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub długotrwale stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe. Częstość ich występowania nie jest znana (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV, z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić reakcja zapalna na patogeny oportunistyczne niewywołujące dotychczas żadnych lub tylko śladowe objawy. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Zgłaszano następujące działania niepożądane podczas leczenia lamiwudyną i (lub) raltegravirem (stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową) u pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Lamiwudyna i (lub) raltegravir (stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	niezbyt często	opryszczka narządów płciowych, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka, zakażenie wirusem opryszczki, półpasiec, grypa, ropień węzła chłonnego, mięczak zakaźny, zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	niezbyt często	brodawczak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	niedokrwistość z niedoboru żelaza, ból węzłów chłonnych, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, neutropenia i niedokrwistość (czasami ciężkie), trombocytopenia
	bardzo rzadko	czysta aplazja układu czerwono krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	zespół reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość na produkt leczniczy, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	zmniejszony apetyt
	niezbyt często	wyniszczenie, cukrzyca, dyslipidemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hiperlipidemia, żarłoczość, zwiększony apetyt, nadmierne pragnienie, zaburzenia tkanki tłuszczowej
Zaburzenia psychiczne	często	niezwykłe sny, bezsenność, koszmary nocne, nietypowe zachowanie, depresja
	niezbyt często	zaburzenia umysłowe, próby samobójcze, niepokój, stany splątania, obniżony nastrój, ciężka depresja, bezsenność śródnocna, zmiany nastroju, napad paniki, zaburzenia snu, myśli samobójcze, zachowania samobójcze (szczególnie u pacjentów z występującymi wcześniej chorobami psychicznymi)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Lamiwudyna i (lub) raltegravir (stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)*
Zaburzenia układu nerwowego	często	zawroty głowy, ból głowy, nadpobudliwość psychoruchowa
	niezbyt często	niepamięć, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, zaburzenia uwagi, zawroty głowy podczas zmiany pozycji ciała, zaburzenie smaku, nadmierna senność, niedoczulica, letarg, zaburzenia pamięci, migrena, neuropatia obwodowa, parestezje, senność, napięciowy ból głowy, drżenie, niska jakość snu
Zaburzenia oka	niezbyt często	zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	często	zawroty głowy
	niezbyt często	szumy uszne
Zaburzenia serca	niezbyt często	kołatanie serca, bradykardia zatokowa, dodatkowe skurcze komorowe
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa
	niezbyt często	dysfonia, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	często	rozdęcie brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, niestrawność, ból lub skurcze brzucha
	niezbyt często	zapalenie żołądka, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, tkliwość uciskowa brzucha, dyskomfort w okolicy odbytniczo-odbytowej, zaparcia, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w nadbrzuszu, nadżerkowe zapalenie dwunastnicy, odbijanie się, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, bolesne połykanie, zapalenie trzustki, wrzód żołądka, krwawienie z odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	wysypka, łysienie
	niezbyt często	trądzik, trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, wychudzenie twarzy, nadmierne pocenie się, lipoatrofia, nabyta lipodystrofia, przerost tkanki tłuszczowej, poty nocne, świerzb, świąd, świąd uogólniony, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne, pokrzywka, skóra pergaminowa, zespół Stevensa-Johnsona, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)
	rzadko	obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	ból stawów, choroby mięśni
	niezbyt często	zapalenie stawów, ból pleców, ból w boku, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni, ból szyi, osteopenia, ból kończyn, zapalenie ścięgna, rhabdomyoliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	niewydolność nerek, zapalenie nerek, kamica nerkowa, moczenie nocne, torbiel nerki, zaburzenia czynności nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Lamiwudyna i (lub) raltegrawir (stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią przeciwretrowirusową)*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia, objawy menopauzalne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, gorączka
	niezbyt często	dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, obrzęk twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej, uczucie zdenerwowania, guzek podżuchwowy, obrzęki obwodowe, ból
Badania diagnostyczne	często	atypowe limfocyty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy trzustkowej we krwi
	niezbyt często	zmniejszenie całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo, występowanie glukozy w moczu, zwiększenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zwiększenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości, zmniejszenie liczby płytek krwi, występowanie czerwonych krwinek w moczu, zwiększenie obwodu w talii, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie liczby białych krwinek
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	niezbyt często	przypadkowe przedawkowanie
* Dane o działaniach niepożądanych zbierano dla poszczególnych składników produktu leczniczego DUTREBIS.		

Opis wybranych działań niepożądanych

W przypadku każdego z poniższych klinicznych działań niepożądanych podczas stosowania raltegrawiru stwierdzono, co najmniej jedno wystąpienie o przebiegu ciężkim: opryszczka narządów płciowych, niedokrwistość, zespół reaktywacji immunologicznej, depresja, zaburzenia umysłowe, próby samobójcze, zapalenie żołądka, zapalenie wątroby, niewydolność nerek, przypadkowe przedawkowanie.

W badaniach klinicznych, prowadzonych u pacjentów wcześniej leczonych raltegrawirem, w grupie otrzymującej raltegrawir i darunawir częściej obserwowano wysypkę, niezależnie od przyczyny, niż u pacjentów leczonych raltegrawirem bez darunawiru lub darunawirem bez raltegrawiru. Wysypki, które zostały uznane przez badacza za związane z podawanymi lekami, występowały jednak z podobną częstością. Częstość występowania wysypki z dowolnej przyczyny, skorygowana z uwzględnieniem ekspozycji, wyniosła odpowiednio 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjentolat (ang. PYR, patient-years). W przypadku wysypki związanej z lekiem, wartości wyniosły odpowiednio 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjentolat. Wysypki obserwowane w badaniach klinicznych miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie prowadziły do przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

Do badań fazy III z raltegrawirem mogli przystąpić pacjenci wcześniej leczeni (N = 114/699 lub 16%; HBV=6%, HCV=9%, HBV+HCV=1%) oraz wcześniej nieleczeni (N = 34/563 lub 6%; HBV=4%, HCV=2%, HBV+HCV=0,2%) ze współistniejącym, przewlekłym (lecz nie ostrym) aktywnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, pod warunkiem, że wyniki testów czynności

wątroby na początku badania nie przekraczały 5-krotnie górnej granicy wartości prawidłowych. Na ogół profil bezpieczeństwa stosowania raltegraviru u pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C był zbliżony do profilu bezpieczeństwa, u pacjentów bez występujących jednocześnie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, jednakże nieprawidłowości w wynikach testów AspAT i AlAT były nieco wyższe w podgrupie pacjentów z występującym jednocześnie zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, dla obu grup badanych. W 96. tygodniu, u wcześniej leczonych pacjentów nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych co najmniej 2. stopnia w postaci podwyższenia aktywności AspAT, AlAT lub stężenia bilirubiny całkowitej w stosunku do wartości początkowych stwierdzono odpowiednio u 29%, 34% i 13% pacjentów ze współistniejącymi zakażeniami, leczonych raltegravirem oraz odpowiednio u 11%, 10% i 9% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegravir. W 240. tygodniu, u wcześniej nieleczonych pacjentów nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych co najmniej 2. stopnia, w postaci zwiększenia aktywności AspAT, AlAT lub stężenia bilirubiny całkowitej w stosunku do wartości początkowych stwierdzono odpowiednio u 22%, 44% i 17% pacjentów ze współistniejącymi zakażeniami, leczonych raltegravirem oraz odpowiednio u 13%, 13% i 5% wszystkich pozostałych pacjentów przyjmujących raltegravir.

W ramach nadzoru po wprowadzeniu raltegraviru do obrotu zidentyfikowano następujące działania niepożądane: trombocytopenia, myśli samobójcze, zachowania samobójcze (szczególnie u pacjentów z występującymi wcześniej chorobami psychicznymi), niewydolność wątroby, zespół Stevensa-Johnsona, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS, *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), rabdomioliza.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego DUTREBIS nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat ani u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 30 kg ze względu na wymóg ustalania dawki w takiej populacji pacjentów na podstawie masy ciała (patrz punkt 5.2).

Raltegravir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi był przedmiotem badania IMPAACT P1066, przeprowadzonego z udziałem 126 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat z zakażeniem HIV-1, uprzednio leczonych przeciwretrowirusowo (patrz punkty 5.1 i 5.2). Spośród 126 pacjentów, zalecaną dawkę raltegraviru otrzymało 96 pacjentów.

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych związanych z lekiem, które wystąpiły do 48. tygodnia badania u 96 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przyjmujących lek, były porównywalne do obserwowanych u osób dorosłych.

U jednego pacjenta wystąpiły następujące związane z lekiem kliniczne działania niepożądane 3. stopnia: pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia zachowania i bezsenność, u jednego pacjenta wystąpiła ciężka, związana z produktem leczniczym wysypka alergiczna 2. stopnia.

U jednego pacjenta wystąpiły związane z lekiem nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (AspAT 4. stopnia i AlAT 3. stopnia), które uznano za ciężkie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Po podawaniu lamiwudyny w bardzo dużych dawkach w badaniach u zwierząt nie wykazano wpływu toksycznego na narządy wewnętrzne. Dostępne są ograniczone dane o skutkach ostrego przedawkowania u ludzi. Nie było przypadków śmiertelnych, a pacjenci powracali do zdrowia. Nie

obserwowano specyficznych objawów przedmiotowych i podmiotowych po przedawkowaniu produktu leczniczego.

W przypadku przedawkowania należy zastosować standardowe postępowanie podtrzymujące czynności życiowe, np. usunąć z przewodu pokarmowego niewchłonięty produkt leczniczy, monitorować stan kliniczny pacjenta (z uwzględnieniem elektrokardiogramu), a także w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające.

Lamiwudyna jest usuwana z organizmu za pomocą dializy, dlatego w leczeniu jej przedawkowania można zastosować ciągłą hemodializę, mimo że taki sposób postępowania po przedawkowaniu nie był badany.

Nie są dostępne specyficzne informacje dotyczące leczenia przedawkowania raltegrawiru.

Należy wziąć pod uwagę fakt, że raltegrawir stosowany klinicznie ma postać soli potasowej. Nie wiadomo, w jakim stopniu możliwa jest eliminacja raltegrawiru w wyniku dializoterapii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniach HIV, skojarzenia, kod ATC: J05AR16

Mechanizm działania

Lamiwudyna jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRTI), który wykazuje aktywność przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIV) i wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV).

Raltegrawir jest inhibitorem transferu łańcucha integrazy, działającym na ludzkie wirusy upośledzenia odporności (HIV-1).

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Dane z badań *in vitro* na ogół sugerują, że kontynuacja stosowania lamiwudyny, jako sposobu leczenia przeciwtretowirusowego, pomimo wystąpienia mutacji M184V zapewnia szczątkową aktywność przeciwtretowirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej żywotności wirusa). Nie określono klinicznego znaczenia tych wyników.

Raltegrawir w stężeniu 31 ± 20 nM hamuje w 95% (IC_{95}) replikację HIV-1 (w porównaniu z hodowlą nieleczonych komórek zakażonych wirusem) w hodowli ludzkich komórek T-limfoidalnych zakażonych odmianą H9IIIB HIV-1, przystosowaną do linii komórkowej. Ponadto raltegrawir hamuje replikację wirusa w hodowli aktywowanych mitogenem ludzkich komórek jednojądrzastych z krwi obwodowej, zakażonych różnymi, pierwotnie klinicznymi izolatami HIV-1, w tym także izolatami z 5 podtypów wirusa innych niż podtyp B oraz izolatami opornymi na działanie inhibitorów odwrotnej transkryptazy i inhibitorów proteazy. W analizie jednego cyklu infekcyjnego raltegrawir wykazał działanie hamujące w odniesieniu do 23 izolatów HIV reprezentujących 5 podtypów wirusa innych niż podtyp B oraz 5 krążących form rekombinowanych, przy wartościach IC_{50} mieszczących się w zakresie od 5 do 12 nM.

Oporność

Oporność wirusa HIV-1 na lamiwudynę jest związana z powstaniem mutacji M184V polegającej na zamianie aminokwasów w miejscu aktywnym wirusowej odwrotnej transkryptazy (RT, ang. *reverse transcriptase*). Mutacja ta powstaje zarówno *in vitro*, jak i u zakażonych wirusem HIV-1 pacjentów poddawanych terapii przeciwtretowirusowej zawierającej lamiwudynę. Mutanty M184V wykazują znacznie zmniejszoną wrażliwość na lamiwudynę i zmniejszoną zdolność replikacji wirusa *in vitro*. Badania *in vitro* wykazują, że wyizolowane wirusy odporne na zydowudynę mogą stać się wrażliwe na

zydowudynę, kiedy równocześnie nabeżdą oporności na lamiwudynę. Kliniczne znaczenie wyników tych badań nie zostało jednak dobrze określone.

Oporność krzyżowa spowodowana przez zmutowane szczepy M184V RT jest ograniczona w obrębie grupy analogów nukleozydów przeciwretrowirusowych produktów leczniczych. Zydowudyna i stawudyna utrzymują swoje przeciwretrowirusowe działanie na odporne na lamiwudynę wirusy HIV-1. Abakawir zachowuje swoje działanie przeciwretrowirusowe na odporne na lamiwudynę wirusy HIV-1 mające tylko mutacje M184V. Mutanty M184V RT wykazują <4 krotnie zmniejszoną wrażliwość na didanozynę; kliniczne znaczenie tych odkryć nie jest znane. Testy wrażliwości *in vitro* nie zostały wystandaryzowane i wyniki ich mogą się zmieniać w zależności od czynników metodologicznych.

Lamiwudyna wykazuje *in vitro* niską cytotoksyczność w stosunku do limfocytów krwi obwodowej, do linii komórkowych limfocytów i monocyto-makrofagowych i w stosunku do różnych komórek macierzystych szpiku.

U większości wirusów wyizolowanych od pacjentów, u których leczenie raltegrawirem zakończyło się niepowodzeniem, stwierdzono wysoki stopień oporności na raltegrawir wynikający z wystąpienia co najmniej dwóch mutacji. U większości obserwowano mutacje identyfikujące (ang. *signature mutations*) w pozycji aminokwasu 155 (zamiana N155 na H), aminokwasu 148 (zamiana Q148 na H, K lub R) lub aminokwasu 143 (zamiana Y143 na H, C lub R), z co najmniej jedną dodatkową mutacją integrazy (na przykład: L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutacje identyfikujące powodują osłabienie wrażliwości wirusa na działanie raltegrawiru, a mutacje dodatkowe pogłębiają to osłabienie. Do czynników wpływających na zmniejszenie prawdopodobieństwa rozwoju oporności należały: niższa początkowa wiremia oraz stosowanie innych aktywnych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych. Mutacje odpowiedzialne za oporność na raltegrawir zwykle odpowiedzialne są również za oporność na elwitegrawir będący inhibitorem transferu łańcucha integrazy. Mutacje aminokwasu w pozycji 143 powodują większą oporność na raltegrawir niż elwitegrawir, natomiast mutacja E92Q powoduje większą oporność na elwitegrawir niż raltegrawir. Wirusy z mutacją aminokwasu w pozycji 148 wraz z jedną lub większą liczbą innych mutacji prowadzących do oporności na raltegrawir mogą również wykazywać klinicznie istotną oporność na dolutegrawir.

Skuteczność kliniczna lamiwudyny

W badaniach klinicznych, lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną powoduje zmniejszenie miana wirusa HIV-1 i zwiększenie liczby komórek CD4. Punkty końcowe badań klinicznych wskazują, że lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną powoduje znaczące zmniejszenie ryzyka postępu choroby i śmiertelności.

Dowody z badań klinicznych wskazują, że lamiwudyna z zydowudyną opóźniają powstawanie szczepów opornych na zydowudynę u osób uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi.

Lamiwudyna jest szeroko stosowana jako składnik przeciwretrowirusowego leczenia w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi lekami z tej samej grupy (NRTI) lub z innych grup (PI, nie nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, inhibitory integrazy).

Zestawy wielolekowe terapii przeciwretrowirusowej zawierające lamiwudynę, jak wykazano, są skuteczne zarówno u pacjentów, u których dotychczas nie stosowano przeciwretrowirusowych produktów leczniczych, jak i u pacjentów, u których występują zmutowane wirusy M184V.

Zależność pomiędzy wrażliwością *in vitro* wirusa HIV na lamiwudynę, a kliniczną odpowiedzią na leczenie zawierające lamiwudynę jest w dalszym ciągu badana.

Nie przeprowadzono specyficznych badań klinicznych dotyczących lamiwudyny u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i wirusem HBV.

Skuteczność kliniczna raltegrawiru

Dowody na skuteczność raltegrawiru oparto na analizie danych z okresu 96 tygodni, pochodzących z dwóch randomizowanych badań z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo (BENCHMRK 1 oraz BENCHMRK 2, protokoły 018 oraz 019) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, oraz na analizie danych z okresu 240 tygodni, pochodzących z randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą z aktywnie leczoną grupą kontrolną (STARTMRK, protokół 021) z udziałem dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, którzy wcześniej nie byli leczeni przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi.

Dorośli pacjenci wcześniej leczeni

W BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2 (wieloośrodkowe, randomizowane badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo) oceniano bezpieczeństwo stosowania oraz działanie przeciwretrowirusowe raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z placebo podawanych w skojarzeniu z optymalną terapią podstawową (OBT), u pacjentów zakażonych HIV w wieku co najmniej 16 lat z udokumentowaną opornością na co najmniej 1 przeciwretrowirusowy produkt leczniczy z każdej z 3 grup (NRTI, NNRTI, PI). Przed randomizacją badacz wybrał rodzaj OBT na podstawie danych z wcześniejszego leczenia oraz wyników wykonanej w punkcie początkowym genotypowej i fenotypowej analizy oporności wirusa.

Charakterystyka demograficzna (płeć, wiek i rasa) oraz charakterystyka początkowa pacjentów były porównywalne w grupie otrzymującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i w grupie placebo. Pacjenci wcześniej przyjmowali średnio 12 przeciwretrowirusowych produktów leczniczych przez średnio 10 lat. Schemat OBT uwzględniał średnio 4 przeciwretrowirusowe produkty lecznicze.

Wyniki analizy danych z okresu 48 tygodni oraz 96 tygodni

Trwałe wyniki (z okresu 48 tygodni oraz 96 tygodni) dla pacjentów stosujących raltegrawir w zalecanej dawce wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę, pochodzące z zestawienia badań BENCHMRK 1 i BENCHMRK 2, przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2
Wyniki oceny skuteczności w 48. oraz 96. tygodniu

BENCHMRK 1 i 2, dane połączone	48. tydzień		96. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Odsetek RNA HIV <400 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤100 000 kopii/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Liczba komórek CD4				
≤50 komórek/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
>50 i ≤200 komórek/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
>200 komórek/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Wynik oceny wrażliwości (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 i powyżej	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Odsetek RNA HIV <50 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Charakterystyka początkowa [‡]				

BENCHMRK 1 i 2, dane połączone		48. tydzień		96. tydzień	
Parametr		Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
RNA HIV >100 000 kopii/ml		48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤100 000 kopii/ml		73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Liczba komórek CD4					
≤50 komórek/mm ³		50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
>50 i ≤200 komórek/mm ³		67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
>200 komórek/mm ³		76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Wynik oceny wrażliwości (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 i powyżej		75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Średnia zmiana liczby komórek CD4					
(95% CI), komórek/mm³					
Wszyscy pacjenci [†]		109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Charakterystyka początkowa [‡]					
RNA HIV >100 000 kopii/ml		126 (107, 144)	36 (17, 55)	148 (115, 165)	40 (16, 65)
≤100 000 kopii/ml		100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Liczba komórek CD4					
≤50 komórek/mm ³		121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
>50 i ≤200 komórek/mm ³		104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
>200 komórek/mm ³		104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Wynik oceny wrażliwości (GSS) §					
0		81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1		113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 i powyżej		125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] W przypadku osób, które nie ukończyły badania, zakłada się niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu, przypisuje się niepowodzenie leczenia. Podano odsetek pacjentów reagujących na leczenie i 95% przedziały ufności (CI).

[‡] W analizie według czynników prognostycznych, niepowodzenia wirusologiczne przeniesiono na koniec badania jako procent grup <400 i 50 kopii/ml. W analizie średniej zmiany liczby komórek CD4, w przypadku niepowodzeń wirusologicznych przyjęto o wartości początkowe zgodnie z zasadą „baseline-carry-forward”.

[§] Wskaźnik wrażliwości genotypowej (ang. GSS, *Genotypic Sensitivity Score*) zdefiniowano jako całkowitą liczbę doustnych leków przeciwretrowirusowych zastosowanych w ramach optymalnej terapii podstawowej (OBT), wobec których izolowane od pacjenta wirusy wykazywały wrażliwość genotypową według wyników testu oporności genotypowej. Enfuwirydyl zastosowany w schemacie OBT u pacjentów nieleczonych wcześniej enfuwirydem zaliczono jako jeden lek aktywny w OBT. Podobnie darunawir zastosowany w schemacie OBT u pacjentów nieleczonych wcześniej darunawirem, zaliczono jako jeden lek aktywny w OBT.

Stosując raltegrawir, odpowiedź wirusologiczną (przyjęto, że jeśli pacjent nie ukończył badania, oznacza to niepowodzenie leczenia) oznaczającą miano RNA HIV <50 kopii/ml, osiągnięto u 61,7% pacjentów w 16. tygodniu, u 62,1% w 48. tygodniu i u 57,0% w 96. tygodniu. U niektórych pacjentów nastąpił nawrót wirerii pomiędzy 16. a 96. tygodniem. Czynniki związane z niepowodzeniem były: wysokie początkowe miano wirusa oraz brak przynajmniej jednej silnie działającej substancji czynnej w OBT.

Zmiana leczenia na raltegrawir

W badaniach SWITCHMRK 1 oraz SWITCHMRK 2 (protokoły 032 i 033) oceniano pacjentów zakażonych wirusem HIV poddanych terapii supresyjnej (w badaniu przesiewowym: RNA HIV <50 kopii/ml; stały schemat leczenia w okresie >3 miesięcy) z zastosowaniem lopinawiru w dawce

200 mg z rytonawirem w dawce 50 mg, 2 tabletki dwa razy na dobę, oraz co najmniej dwóch nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy; pacjentów losowo przydzielono w stosunku 1:1 do grupy kontynuującej leczenie z zastosowaniem lopinawiru z rytonawirem, 2 tabletki dwa razy na dobę (odpowiednio n=174 i n=178) lub do grupy przyjmującej raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę zamiast lopinawiru z rytonawirem (odpowiednio n=174 i n=176). Z udziału w badaniu nie wykluczono pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem wirusologicznym, nie istniały również ograniczenia pod względem liczby poprzednich terapii przeciwretrowirusowych.

Badania te zakończono po przeprowadzeniu analizy pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności w 24. tygodniu ze względu na brak wyników wskazujących na równoważność leczenia raltegrawirem z leczeniem lopinawirem z rytonawirem. W obu badaniach, w 24. tygodniu wykazano stałą supresję RNA HIV do poziomu poniżej 50 kopii/ml u 84,4% pacjentów z grupy przyjmującej raltegrawir w porównaniu z 90,6% pacjentów z grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem (nieukończenie leczenia = brak powodzenia terapii). Konieczność podawania raltegrawiru z innym aktywnym lekiem, patrz punkt 4.4.

Dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni

W badaniu STARTMRK (wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i aktywnie leczoną grupą kontrolną) oceniano bezpieczeństwo stosowania i działanie przeciwretrowirusowe raltegrawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu z efawirenzem w dawce 600 mg przed snem, w skojarzeniu z podawanymi razem emtrycyabiną i tenofowirem, u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem HIV o mianie RNA HIV powyżej 5000 kopii/ml. Randomizacja została rozwarstwiona w badaniu przesiewowym na podstawie miana RNA HIV ($\leq 50\,000$ kopii/ml oraz $> 50\,000$ kopii/ml), a także statusu zależnego od wirusa zapalenia wątroby typu B lub typu C (dodatni lub ujemny).

Dane demograficzne pacjentów (płeć, wiek i rasa) oraz charakterystyka początkowa były porównywalne pomiędzy grupą przyjmującą raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę i grupą otrzymującą efawirenz w dawce 600 mg przed snem.

Wyniki analiz danych z okresu 48 tygodni oraz 240 tygodni

W odniesieniu do głównego punktu końcowego skuteczności stosunek (%) pacjentów uzyskujących wynik badania RNA HIV < 50 kopii/ml w 48. tygodniu wyniósł 241/280 (86,1%) w grupie przyjmującej raltegrawir oraz 230/281 (81,9%) w grupie otrzymującej efawirenz. Różnica w wynikach leczenia (raltegrawir - efawirenz) wynosiła 4,2% (CI 95%: -1,9; 10,3) i wykazała, że raltegrawir jest nie gorszy od efawirenu (wartość p w odniesieniu do równoważności wynosi $< 0,001$).

W 240. tygodniu różnica w wynikach leczenia (raltegrawir - efawirenz) wynosiła 9,5% (CI 95%: 1,7; 17,3). W Tabeli 3 przedstawiono wyniki leczenia uzyskane w 48. tygodniu oraz 240. tygodniu w badaniu STARTMRK u pacjentów otrzymujących raltegrawir w zalecanej dawce 400 mg dwa razy na dobę.

Tabela 3
Wyniki oceny skuteczności w 48. oraz 240. tygodniu

Badanie STARTMRK	48. tydzień		240. tydzień	
	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)	Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę (N = 281)	Efawirenz 600 mg przed snem (N = 282)
Odsetek RNA HIV <50 kopii/ml (95% CI)				
Wszyscy pacjenci [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (58, 72)
≤100 000 kopii/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Liczba komórek CD4	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	57 (58, 90)
≤50 komórek/mm ³				
>50 i ≤200 komórek/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
>200 komórek/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Podtyp B wirusa	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Podtyp wirusa inny niż B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Średnia zmiana liczby komórek CD4 (CI 95%), komórki/mm³				
Wszyscy pacjenci [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Charakterystyka początkowa [‡]				
RNA HIV >100 000 kopii/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤100 000 kopii/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Liczba komórek CD4	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
≤50 komórek/mm ³				
>50 i ≤200 komórek/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
>200 komórek/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Podtyp B wirusa	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Podtyp wirusa inny niż B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] W przypadku osób, które nie ukończyły badania, zakłada się niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu, od tej chwili przypisuje się niepowodzenie leczenia. Podano odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie i 95% przedziały ufności (CI).

[‡] W przypadku analizy według czynników prognostycznych niepowodzenia wirusologicznego przeniesiono procentowo <50 i 400 kopii/ml. W przypadku średniej zmiany liczby komórek CD4 wykorzystano analizę „baseline carry forward” dla niepowodzenia wirusologicznego.

Uwagi: analiza na podstawie wszystkich dostępnych danych.
Raltegrawir oraz efawirenz zastosowano w skojarzeniu z emtrycytabiną i tenofowirem.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego DUTREBIS nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat oraz u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 30 kg ze względu na wymóg ustalania dawki w takiej populacji pacjentów na podstawie masy ciała (patrz punkt 5.2).

IMPAACT P1066 to otwarte wieloośrodkowe badanie fazy I/II, oceniające profil farmakokinetyczny, bezpieczeństwo stosowania, tolerancję i skuteczność raltegrawiru u dzieci zakażonych wirusem HIV. Do badania włączono 126 uprzednio leczonych pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat. Pacjentów pogrupowano według wieku; w pierwszej kolejności do badania włączano młodzież, a potem kolejno młodsze dzieci. Pacjenci przyjmowali tabletki 400 mg (wiek od 6 do 18 lat) lub tabletki do rozgryzania i żucia (wiek od 2 do mniej niż 12 lat). Raltegrawir podawano w skojarzeniu z optymalnym, podstawowym zestawem leków.

Początkowy etap ustalania dawki obejmował intensywną ocenę farmakokinetyczną. Wyboru dawki dokonano po osiągnięciu podobnej ekspozycji na raltegrawir w osoczu i podobnych stężeń minimalnych jak u dorosłych, przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa krótkoterminowego. Po dokonaniu wyboru dawki, do badania włączono dodatkowych pacjentów w celu oceny

długoterminowego bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności. Spośród 126 pacjentów, zalecaną dawkę raltegrawiru otrzymało 96 pacjentów (patrz punkt 4.2).

Tabela 4
Badanie IMPAACT P1066 - charakterystyka początkowa i dane dotyczące skuteczności w 24. i 48. tygodniu (wiek od 2 do 18 lat)

Parametr	Populacja przyjmująca dawkę ostateczną	
	N=96	
Dane demograficzne		
Wiek (lata), mediana [zakres]	13 [2 – 18]	
Płeć męska	49%	
Rasa		
Biała	34%	
Czarna	59%	
Charakterystyka początkowa		
HIV-1 RNA w osoczu (log ₁₀ kopii/ml), średnia [zakres]	4,3 [2,7 – 6]	
Liczba komórek CD4 (komórek/mm ³), mediana [zakres]	481 [0 – 2361]	
Odsetek CD4, mediana [zakres]	23,3% [0 – 44]	
HIV-1 RNA >100 000 kopii/ml	8%	
stadium B lub C zakażenia HIV wg CDC	59%	
Wcześniejsze stosowanie ART wg grupy		
NNRTI	78%	
PI	83%	
Odpowiedź na leczenie	24. tydzień	48. tydzień
Zmniejszenie RNA HIV ≥1 log ₁₀ względem wartości początkowej lub <400 kopii/ml	72%	79%
HIV RNA <50 kopii/ml	54%	57%
Średnie zwiększenie liczby komórek CD4 (%) w stosunku do wartości początkowej	119 komórek/mm ³ (3,8%)	156 komórek/mm ³ (4,6%)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Porównawczą biodostępność tabletki złożonej produktu leczniczego DUTREBIS o ustalonej dawce (150 mg lamiwudyny + 300 mg raltegrawiru) oceniono w odniesieniu do poszczególnych substancji czynnych podawanych jednocześnie (150 mg lamiwudyny oraz 400 mg raltegrawiru) u 108 zdrowych pacjentów. Lamiwudyna w tabletkie złożonej o ustalonej dawce była biorównoważna lamiwudynie (pojedyncza substancja) po podaniu substancji czynnej osobno. Raltegrawir w tabletkie złożonej o ustalonej dawce nie był biorównoważny w stosunku do C12, jednak na podstawie modelowania PK/PD nie oczekuje się żadnych klinicznie znaczących różnic w ekspozycji na raltegrawir po podaniu tabletki złożonej o ustalonej dawce w porównaniu do podawania raltegrawiru, jako pojedynczej substancji.

Wchłanianie

Po podaniu na czczo produktu leczniczego DUTREBIS raltegrawir jest wchłaniany, przy czym wartość T_{max} wynosi około 1 godzinę. To nieznacznie szybciej niż w przypadku postaci raltegrawiru z poloksamerem, dla której T_{max} wynosi około 3 godziny. Biodostępność raltegrawiru, jako substancji czynnej produktu leczniczego DUTREBIS podanego na czczo, wynosi około 60%, tj. więcej niż biodostępność raltegrawiru w postaci raltegrawiru z poloksamerem, co ma przełożenie na różnicę w dawce raltegrawiru. Po wchłonięciu dystrybucja, metabolizm i wydalanie lamiwudyny i raltegrawiru są podobne do analogicznych mechanizmów występujących po oddzielnym podawaniu poszczególnych składników, co opisano w kolejnych akapitach.

Lamiwudyna jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego, a jej biodostępność po podaniu doustnym u dorosłych pacjentów zazwyczaj wynosi od 80 do 85%. Po podaniu doustnym średni czas (t_{max}) do wystąpienia maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) wynosi około 1 godziny. Na podstawie danych pochodzących z badania przeprowadzonego u zdrowych ochotników, po dawce

terapeutycznej 150 mg dwa razy na dobę, średnie $C_{\max}$ i $C_{\min}$ lamiwudyny w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 1,2 µg/ml (24%) i 0,09 µg/ml (27%). Średnie AUC, w okresie między dawkami, co 12 godzin wynosiło 4,7 µg•h/ml (18%). W zakresie dawek terapeutycznych 300 mg raz na dobę, średnie $C_{\max}$ i $C_{\min}$ w stanie stacjonarnym oraz AUC w czasie 24 godzin wynosiły odpowiednio 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) i 8,9 µg•h/ml (21%).

Jednoczesne podawanie zydowudyny i lamiwudyny powoduje zwiększenie o 13% ekspozycji na zydowudynę i zwiększenie o 28% maksymalnego stężenia w osoczu krwi. Nie uważa się, aby miało to znaczący wpływ na bezpieczeństwo pacjenta i w związku z tym nie ma konieczności dostosowywania dawkowania.

Jak wykazano u zdrowych ochotników, którym podawano raltegrawir doustnie na czczo w dawce jednorazowej, wartości AUC i $C_{\max}$ raltegrawiru zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 mg do 1600 mg. Wartość $C_{12\text{ h}}$ raltegrawiru zwiększa się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 do 800 mg i zwiększa się nieznacznie mniej niż proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 100 mg do 1600 mg. Nie ustalono proporcjonalności tych parametrów do dawki u leczonych pacjentów.

Podczas dawkowania raltegrawiru dwa razy na dobę, farmakokinetyczny stan stacjonarny osiągany jest szybko, w ciągu około 2 dni od podania pierwszej dawki. W analizie AUC i $C_{\max}$ obserwowano nieznaczną kumulację leku lub jej brak, natomiast w przypadku $C_{12\text{ h}}$ stwierdzono oznaki niewielkiej kumulacji.

Ogólnie obserwowano znaczną zmienność parametrów farmakokinetycznych raltegrawiru. W przypadku $C_{12\text{ h}}$ w badaniach BENCHMRK 1 i 2 współczynnik zmienności (ang. CV, *coefficient of variation*) międzyosobniczej wyniósł 212%, a współczynnik zmienności wewnątrzosobniczej wyniósł 122%. Przyczyną takiej zmienności w badaniu BENCHMRK mogą być różnice wynikające z jednoczesnego podawania pokarmu oraz innych produktów leczniczych. W ujęciu ogólnym wyniki badań klinicznych farmakologii z zastosowaniem produktu leczniczego DUTREBIS wykazują podobne ekspozycje na produkt leczniczy, jak po osobno podawanych substancjach czynnych: lamiwudynie i raltegrawirze, w tym podobną zmienność wartości $C_{12\text{ h}}$ i $C_{\max}$ raltegrawiru. Właściwości farmakokinetyczne, stosowanie w specjalnych grupach pacjentów oraz interakcje między lekami dla każdej substancji czynnej z osobna (lamiwudyny i raltegrawiru) mają zastosowanie także dla produktu leczniczego DUTREBIS.

W otwartym, randomizowanym badaniu z dwoma okresami prowadzonym w układzie naprzemiennym, po podaniu pojedynczej dawki oceniano wpływ wysokotłuszczowego posiłku na produkt leczniczy DUTREBIS podawany 20 zdrowym mężczyznom i kobietom. Podczas podawania produktu leczniczego DUTREBIS stwierdzono podobne wartości AUC i nieco mniejsze wartości $C_{\max}$ (o 23% dla raltegrawiru i 21% dla lamiwudyny) po posiłku w porównaniu z wartościami po podaniu na czczo. Ponadto stwierdzono większe wartości $C_{12\text{ h}}$ (o 20% dla raltegrawiru i 53% dla lamiwudyny). Tych zmian nie uznano za klinicznie istotne, dlatego produkt leczniczy DUTREBIS można podawać niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

W badaniach dotyczących dożylnego podawania lamiwudyny stwierdzono, że średnia objętość dystrybucji wynosi 1,3 l/kg mc. Obserwowany okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 5 do 7 godzin. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg mc. Odbywa się on głównie przez nerki (>70%) w procesie aktywnego transportu kationów organicznych.

Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych i w niewielkim stopniu wiąże z głównymi białkami osocza, albuminami (<16% - 36% albumin w surowicy w badaniach *in vitro*).

Ograniczone dane wskazują, że lamiwudyna przenika do ośrodkowego układu nerwowego i do płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. CSF, *cerebrospinal fluid*). Średni stosunek stężeń CSF/surowica

lamiwudyny po 2-4 godzinach po podaniu doustnym wynosi około 0,12. Rzeczywisty stopień przenikania oraz związek ze skutecznością kliniczną nie jest znany.

Raltegrawir w około 83% wiąże się z białkami osocza ludzkiego w zakresie stężeń od 2 do 10 μM . Raltegrawir łatwo przenika przez łożysko u szczurów, ale nie przenika w znacznym stopniu do mózgu.

W dwóch badaniach, przeprowadzonych u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 i przyjmujących raltegrawir w dawce 400 mg dwa razy na dobę, raltegrawir był łatwo wykrywany w płynie mózgowo-rdzeniowym. W pierwszym badaniu ($n=18$) mediana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiła 5,8% (zakres od 1 do 53,5%) odpowiadającego mu stężenia w osoczu. W drugim badaniu ($n=16$) mediana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiła 3% (zakres od 1 do 61%) odpowiadającego mu stężenia w osoczu. Te wartości median są w przybliżeniu od 3 do 6-krotnie mniejsze od wartości wolnej frakcji raltegrawiru w osoczu.

Metabolizm i eliminacja

Postać aktywna, wewnątrzkomórkowy trójfosforan lamiwudyny wykazuje wydłużony końcowy okres półtrwania w komórce (16 do 19 godzin) w porównaniu do okresu półtrwania lamiwudyny w osoczu (5 do 7 godzin).

Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi produktami leczniczymi na poziomie metabolizmu jest małe z powodu niewielkiego metabolizmu wątrobowego (5%–10%) i słabego wiązania z białkami osocza.

W badaniach przeprowadzonych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazano, że zaburzenie czynności nerek wpływa na wydalanie lamiwudyny. Produktu leczniczego DUTREBIS nie należy stosować u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi <50 ml/min (patrz punkt 4.2).

Interakcja z trimetoprymem, składnikiem ko-trimoksazolu, powoduje 40% zwiększenie ekspozycji na lamiwudynę w dawkach terapeutycznych. Nie wymaga to dostosowywania dawki produktu leczniczego, chyba że u pacjenta wystąpią także zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.5 i 4.2). Podawanie ko-trimoksazolu z lamiwudyną u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymaga starannej oceny.

Pozorny końcowy okres półtrwania raltegrawiru wynosi około 9 godzin, przy czym za większą część AUC odpowiada krótsza faza α okresu półtrwania (~ 1 godzina). Po podaniu doustnie dawki znakowanego radioaktywnie raltegrawiru, około 51 i 32% podanej dawki wydalone było odpowiednio z kałem i moczem. W kale znajdował się tylko raltegrawir, który w większości prawdopodobnie pochodził z hydrolizy glukuronianu raltegrawiru wydzielanego do żółci, co obserwowano u zwierząt w badaniach przedklinicznych. W moczu wykryto dwa składniki – raltegrawir i glukuronian raltegrawiru, które stanowiły odpowiednio około 9 i 23% podanej dawki. We krwi krążącej znajdował się głównie raltegrawir, który stanowił około 70% całkowitej radioaktywności; pozostała radioaktywność w osoczu pochodziła z glukuronianu raltegrawiru. W badaniach z użyciem chemicznych inhibitorów wybiórczych w stosunku do izoform oraz UDP-glukuronylotransferaz (UGT) wykazujących ekspresję w cDNA wykazano, że UGT1A1 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za tworzenie się glukuronianu raltegrawiru. Tak więc dane wskazują, że raltegrawir u ludzi usuwany jest głównie w mechanizmie glukuronidacji, w której pośredniczy UGT1A1.

Polimorfizm UGT1A1

W porównaniu danych 30 pacjentów z genotypem $*28/*28$, które przyjmowały raltegrawir, z danymi 27 pacjentów z genotypem naturalnym („dzikim”), stosunek średnich geometrycznych (90% CI) AUC wyniósł 1,41 (0,96, 2,09), a stosunek średnich geometrycznych C_{12h} wyniósł 1,91 (1,43, 2,55). Nie jest konieczna modyfikacja dawki u osób ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1 z powodu polimorfizmu genetycznego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka produktu leczniczego DUTREBIS u dzieci i młodzieży nie była przedmiotem badań klinicznych. Produktu leczniczego DUTREBIS nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat oraz u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 30 kg ze względu na wymóg ustalania dawki w takiej populacji pacjentów na podstawie masy ciała.

Schemat dawkowania lamiwudyny – substancji czynnej produktu leczniczego DUTREBIS u dzieci i młodzieży jest taki sam, jak schemat dawkowania pojedynczej substancji czynnej (produkt leczniczy EPIVIR).

Wykazano, że raltegrawir – jedna z substancji czynnych produktu leczniczego DUTREBIS (300 mg raltegrawiru) wchodzących w skład złożonej tabletki ze stałymi dawkami substancji czynnych nie był biorównoważny w stosunku do C12. Jednak na podstawie modelowania PK/PD nie oczekuje się żadnych klinicznie znaczących różnic w ekspozycji na raltegrawir. Na podstawie modelowania i symulacji z wykorzystaniem danych o farmakokinetyce raltegrawiru u pacjentów dorosłych przewidziano farmakokinetykę raltegrawiru w produkcie leczniczym DUTREBIS u dzieci i wyznaczono ekspozycje wcześniej uznane na podstawie dowodów za bezpieczne i skuteczne u pacjentów dorosłych.

Nie ustalono farmakokinetyki produktu leczniczego DUTREBIS u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania produktu leczniczego DUTREBIS ze względu na wiek. Farmakokinetyka lamiwudyny po podaniu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie była badana. Jednakże nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu wieku na farmakokinetykę raltegrawiru w badanym zakresie (19 do 71 lat, z kilkoma (8) pacjentami w wieku powyżej 65 lat).

Płeć, rasa i BMI

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania produktu leczniczego DUTREBIS ze względu na płeć, rasę czy wskaźnik masy ciała (ang. BMI, *body mass index*). Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki zależnych od płci, rasy czy wskaźnika masy ciała (BMI) u dorosłych przyjmujących raltegrawir.

Zaburzenia czynności nerek

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego DUTREBIS u osób z niewydolnością nerek. Zalecenia opierają się na danych uzyskanych dla poszczególnych substancji czynnych. Produktu leczniczego DUTREBIS nie należy stosować u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi <50 ml/min. U pacjentów, u których istnieje ryzyko osłabienia czynności nerek, należy monitorować czynność nerek. Jeżeli klirens kreatyniny zmniejszy się do <50 ml/min, należy zmienić leczenie produktem leczniczym DUTREBIS na schemat z podawaniem oddzielnie poszczególnych substancji czynnych (lamiwudyny i raltegrawiru). Sposób dawkowania opisano w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego DUTREBIS. Ze względu na to, że nie wiadomo, w jakim stopniu produkt leczniczy DUTREBIS może być eliminowany w wyniku dializ, należy unikać podawania produktu leczniczego DUTREBIS przed sesją dializoterapii (patrz punkt 4.2).

Właściwości farmakokinetyczne lamiwudyny określono w małej grupie dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 i zaburzeniami czynności nerek.

Ekspozycja (AUC_{∞}), C_{max} oraz okres półtrwania zwiększały się wraz z pogarszaniem się czynności nerek (wyrażonym poprzez klirens kreatyniny). Pozorny klirens całkowity po podaniu doustnym (Cl/F) lamiwudyny zmniejszał się wraz ze zmniejszaniem się klirensu kreatyniny. Czynność nerek nie miała istotnego wpływu na T_{max} .

Klirens nerkowy raltegrawiru w postaci niezmienionej stanowi drugorzędną drogę eliminacji. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki raltegrawiru u dorosłych pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Ponadto niewydolność nerek oceniono metodą złożonej analizy danych farmakokinetycznych. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki między pacjentami z ciężką niewydolnością nerek a osobami zdrowymi.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego DUTREBIS u osób z niewydolnością wątroby. Zalecenia opierają się na danych uzyskanych dla poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego DUTREBIS. U pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu leczniczego DUTREBIS.

Właściwości farmakokinetyczne lamiwudyny określono u dorosłych osób z zaburzeniami czynności wątroby. Parametry farmakokinetyczne nie ulegały zmianie przy pogarszaniu się czynności wątroby. Dlatego też nie jest konieczne dostosowywanie dawki lamiwudyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lamiwudyny w niewyrównanej chorobie wątroby.

Raltegrawir eliminowany jest głównie w procesie glukuronidacji w wątrobie. U dorosłych nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki między pacjentami z umiarkowaną niewydolnością wątroby a osobami zdrowymi. Nie badano wpływu ciężkiej niewydolności wątroby na farmakokinetykę raltegrawiru (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Farmakokinetyka w okresie ciąży

Po podaniu doustnym właściwości farmakokinetyczne lamiwudyny w późnym okresie ciąży były podobne jak u kobiet niebędących w ciąży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono żadnych badań produktu leczniczego DUTREBIS na zwierzętach. Dane przedstawione poniżej są oparte na oddzielnych badaniach składowych tego produktu (lamiwudyny i raltegrawiru).

W badaniach toksykologicznych przeprowadzonych u zwierząt, którym podawano duże dawki lamiwudyny, nie wykazano istotnego toksycznego wpływu na narządy wewnętrzne. W przypadku stosowania największych dawek obserwowano niewielki wpływ na wskaźniki czynności nerek i wątroby, w tym sporadycznie zmniejszenie masy wątroby. Istotnym klinicznie objawem było zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i neutropenia.

Przeprowadzono niekliniczne badania toksykologiczne raltegrawiru, w tym także konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na rozwój i toksyczności u młodych myszy, szczurów, psów i królików. Działania występujące po narażeniu przekraczającym w stopniu wystarczającym narażenie obserwowane w warunkach klinicznych wskazują na brak szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Mutagenność

Lamiwudyna nie wykazuje działania mutagennego w testach bakteryjnych, ale podobnie jak inne analogi nukleozydów, wykazuje aktywność w testach cytoogenetycznych *in vitro* i w testach wywoływania chłoniaka u myszy. Lamiwudyna nie wykazuje działania genotoksycznego *in vivo* w dawkach, po których stężenia leku w osoczu są około 40-50 razy większe niż te, które występują podczas stosowania dawek leczniczych. Działanie mutagenne lamiwudyny nie zostało potwierdzone w testach *in vivo*, dlatego należy wnioskować, że lamiwudyna nie powinna stanowić ryzyka genotoksycznego u pacjentów poddawanych takiemu leczeniu.

W badaniu genotoksyczności przezłożyskowej przeprowadzonym u małp porównywano samą zydowudynę i skojarzenie zydowudyny z lamiwudyną po ekspozycji, jaka występuje u ludzi. Badanie wykazało, że płody poddane ekspozycji na skojarzenie leków *in utero* mają zwiększony stopień włączania analogu nukleozydowego do DNA wielu narządów płodu oraz występują u nich częściej skrócenia telomerów niż u płodów poddanych ekspozycji na samą zydowudynę. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane.

Nie stwierdzono oznak mutagenności ani genotoksyczności raltegrawiru w testach mutagenyzy bakteryjnej *in vitro* (Test Ames'a), w analizie *in vitro* uszkodzeń DNA metodą zasadowej elucji DNA, ani w badaniach aberracji chromosomowej w warunkach *in vitro* i *in vivo*.

Rakotwórczość

Wyniki długotrwałych badań rakotwórczości z zastosowaniem lamiwudyny u szczurów i myszy wskazują na brak działania rakotwórczego u ludzi.

Badanie rakotwórczości raltegrawiru u myszy nie wykazało działania rakotwórczego. Podczas podawania leku w największej dawce wynoszącej 400 mg/kg mc. na dobę u samic i 250 mg/kg mc. na dobę u samców, ogólnoustrojowe narażenie było podobne do obserwowanego podczas podawania dawki klinicznej wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę. U szczurów stwierdzono występowanie nowotworów (rak płaskonabłonkowy) nosa lub nosogardzieli podczas podawania leku w dawce wynoszącej 300 i 600 mg/kg mc. na dobę u samic i 300 mg/kg mc. na dobę u samców. Te zmiany nowotworowe mogły być wynikiem miejscowej depozycji leku na błonie śluzowej nosa i (lub) nosogardzieli i (lub) jego wdychania podczas doustnego podawania leku przez zgłębnik, a następnie przewlekłego podrażnienia i stanu zapalnego; prawdopodobnie zjawisko to ma ograniczone znaczenie kliniczne, biorąc pod uwagę sposób podawania leku przewidziany u ludzi. Po podaniu dawki NOAEL ogólnoustrojowe narażenie było podobne, jak podczas podawania dawki klinicznej wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę. Wyniki standardowych badań genotoksyczności, oceniających działanie mutagenne i klastogenne, były ujemne.

Toksyczny wpływ na rozwój

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój u szczurów i królików, raltegrawir nie wykazywał działań teratogennych. U noworodków samiec szczurów, u których określone na podstawie wartości $AUC_{0-24\text{ h}}$ narażenie na raltegrawir około 4,4-krotnie przekraczało narażenie występujące u ludzi, przyjmujących lek w dawce 400 mg dwa razy na dobę, obserwowano nieznaczne zwiększenie częstości występowania dodatkowych żeber. Nie stwierdzono wpływu na rozwój w przypadku narażenia 3,4-krotnie przekraczającego narażenie występujące u ludzi, przyjmujących lek w dawce 400 mg dwa razy na dobę, określonego na podstawie wartości $AUC_{0-24\text{ h}}$ (patrz punkt 4.6). Nie obserwowano podobnych wyników w badaniach na królikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hypromeloza, 2910

Krośkarmeloza sodowa

Laktoza jednowodna

Krzemionka koloidalna

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Triacetyna

Żelaza tlenek żółty

Lak alumiiniowy z indygotyną (E132)
Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności produktu leczniczego po pierwszym otwarciu wynosi 30 dni, w temperaturze poniżej 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci (HDPE), z korkiem zabezpieczonym folią.

Wielkość opakowania: 1 butelka zawierająca 60 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/993/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DUTREBIS 150 mg + 300 mg tabletki powlekane
lamiwudyna + raltegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny i 300 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI DOTYCZY

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/995/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

DUTREBIS

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DUTREBIS 150 mg + 300 mg tabletki powlekane
lamiwudyna + raltegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny i 300 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI DOTYCZY

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD + logo

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/995/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

DUTREBIS 150 mg + 300 mg tabletki powlekane lamiwudyna + raltegrawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Rodzic dziecka przyjmującego lek DUTREBIS powinien wraz z dzieckiem uważnie zapoznać się z treścią ulotki.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie dorosłej lub jej dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek DUTREBIS i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku DUTREBIS
3. Jak przyjmować lek DUTREBIS
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek DUTREBIS
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek DUTREBIS i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek DUTREBIS

DUTREBIS to lek przeciwretrowirusowy stosowany do leczenia zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV). Zawiera substancje czynne: lamiwudynę i raltegrawir:

- Lamiwudyna należy do grupy leków nazywanych nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI).
- Raltegrawir należy do grupy leków nazywanych inhibitorami transferu łańcucha integrazy HIV.

W jakim celu stosuje się lek DUTREBIS

Lek DUTREBIS jest stosowany w leczeniu zakażenia HIV (ludzkim wirusem upośledzenia odporności). HIV to wirus, który powoduje rozwój zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS).

Lek DUTREBIS jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami do leczenia u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 30 kg zakażonych wirusem HIV. Przyjmowanie leku DUTREBIS jest zalecone przez lekarza w celu opanowania zakażenia HIV.

Jak działa lek DUTREBIS

Lek DUTREBIS stosowany z innymi lekami może spowodować:

- zmniejszenie liczby wirusów HIV we krwi (czyli tak zwanego „miana wirusa”)
- zwiększenie liczby komórek CD4 (rodzaj białych krwinek pełniących ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego, biorącego udział w zwalczaniu zakażeń).

Zmniejszenie liczby wirusów HIV we krwi może przyczynić się do poprawy funkcjonowania układu immunologicznego. Oznacza to, że organizm może skuteczniej walczyć z zakażeniem.

Lek DUTREBIS pomaga też powstrzymać wytwarzanie enzymu o nazwie „integraza HIV”, który jest konieczny do tego, aby wirus HIV wytwarzał kolejne wirusy.

DUTREBIS nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku DUTREBIS

Kiedy nie przyjmować leku DUTREBIS:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na lamiwudynę, raltegrawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed przyjęciem leku DUTREBIS.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy pamiętać o tym, że DUTREBIS nie leczy zakażenia HIV. Oznacza to, że istnieje możliwość rozwinęcia się zakażeń lub innych chorób związanych z HIV, jeśli lek DUTREBIS nie będzie przyjmowany zgodnie z zaleceniami lekarza.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku DUTREBIS należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent chorował w przeszłości na depresję lub inne choroby psychiczne. U niektórych pacjentów przyjmujących raltegrawir (jedna z substancji czynnych wchodzących w skład leku DUTREBIS) odnotowano depresję, w tym myśli i zachowania samobójcze, zwłaszcza u tych, u których w przeszłości występowała już depresja lub inne choroby psychiczne.
- jeśli pacjent ma chorobę nerek. Lekarz może podjąć wówczas decyzję o zmianie dawki poprzez zastosowanie substancji czynnych zawartych w leku DUTREBIS oddzielnie.
- jeśli pacjent miał wcześniej chorobę wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Przed podjęciem decyzji dotyczącej przyjmowania tego leku lekarz może ocenić stopień zaawansowania choroby wątroby. Nie należy przerywać przyjmowania leku DUTREBIS bez konsultacji z lekarzem.

Przed przyjęciem leku DUTREBIS należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, jeśli którykolwiek z wymienionych powyżej stanów chorobowych dotyczy pacjenta lub, gdy istnieją jakiegokolwiek wątpliwości.

Przeniesienie zakażenia HIV na inne osoby

Zakażenie HIV przenoszone jest podczas kontaktu z krwią osoby zakażonej lub kontaktu seksualnego. Pacjent nadal może przenosić wirus HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

Zwracanie uwagi na działania niepożądane

Lek DUTREBIS może wywoływać określone działania niepożądane, które należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Więcej informacji o działaniach niepożądanych zamieszczono w punkcie 4.

Problemy ze skórą

Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza. U niektórych pacjentów, przyjmujących raltegrawir (jedna z substancji czynnych wchodzących w skład leku DUTREBIS) opisywano występowanie ciężkich i zagrażających życiu reakcji skórnych oraz reakcji alergicznych.

Problemy z mięśniami

Jeśli w trakcie stosowania tego leku pojawią się niewyjaśnione bóle mięśni, tkliwość lub osłabienie mięśni, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Zakażenia

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę w przypadku zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, takich jak:

- gorączka i (lub) złe samopoczucie.

U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i z zakażeniami oportunistycznymi w wywiadzie, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego wywołanego przez

wcześniejsze zakażenia mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia HIV. Sądzi się, że objawy te są wynikiem lepszej odpowiedzi immunologicznej organizmu, umożliwiającej zwalczanie istniejących bezobjawowych zakażeń.

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w leczeniu zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę w przypadku zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak:

- osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość.

Kwasica mleczanowa

U niektórych osób przyjmujących lek DUTREBIS lub podobne leki może wystąpić działanie niepożądane zwane kwasicą mleczanową oraz obrzęk wątroby. Kwasica mleczanowa spowodowana jest nagromadzeniem kwasu mlekowego w organizmie. Występuje rzadko (może występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000), a jeśli wystąpi, to zazwyczaj rozwija się po kilku miesiącach leczenia. Może stanowić zagrożenie życia oraz powodować uszkodzenie narządów wewnętrznych.

- Kwasica mleczanowa występuje częściej u osób z chorobą wątroby oraz u osób z dużą nadwagą, zwłaszcza u kobiet.

Podczas leczenia lekarz prowadzący będzie badał pacjenta w celu wykrycia objawów kwasicy mleczanowej.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza o wystąpieniu jakichkolwiek następujących objawów kwasicy mleczanowej oraz wszelkich innych niepokojących objawów, takich jak:

- głębokie, szybkie, utrudnione oddychanie, uczucie senności, drętwienie lub osłabienie rąk lub nóg, nudności lub wymioty, ból brzucha.

Problemy z układem kostnym

U niektórych pacjentów stosujących skojarzone leczenie z powodu zakażenia wirusem HIV może rozwinąć się choroba kości, zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana niedostatecznym zaopatrzeniem kości w krew). Prawdopodobieństwo jej wystąpienia jest większe podczas długotrwałego leczenia HIV, większego stopnia uszkodzenia układu odpornościowego, przy nadwadze, podczas spożywania alkoholu i stosowania innych leków, takich jak kortykosteroidy.

Należy poinformować lekarza w przypadku zauważenia jakiegokolwiek z następujących objawów martwicy kości:

- sztywność stawów, bóle (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się.

Zmiany kształtu ciała

Należy zwrócić się do lekarza w przypadku zauważenia zmian kształtu ciała. Osoby przyjmujące leki przeciwretrowirusowe mogą zauważyć zmiany w sylwetce, które wynikają ze zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej:

- może dojść do zaniku tkanki tłuszczowej nóg, ramion lub twarzy; dodatkowe ilości tkanki tłuszczowej mogą nagromadzić się w okolicy brzucha, w piersiach lub w narządach wewnętrznych; nagromadzenie tkanki tłuszczowej może wystąpić na karku (nazywane niekiedy „bawolim karkiem”). Przyczyny i długotrwałe następstwa tych zaburzeń nie są dotychczas znane.

U niektórych pacjentów przyjmujących lek DUTREBIS lub inne leki przeciwretrowirusowe mogą wystąpić inne działania widoczne w wynikach badań krwi:

- zwiększenie stężenia kwasu mlekowego we krwi, co w rzadkich przypadkach może prowadzić do kwasicy mleczanowej; zwiększenie stężenia cukru i tłuszczów (triglicerydów i cholesterolu) we krwi; oporność na insulinę (jeśli pacjent choruje na cukrzycę może być konieczna zmiana dawki insuliny, aby utrzymać właściwe stężenie cukru we krwi).

Dzieci i młodzież

Lek DUTREBIS nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Lek DUTREBIS a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek DUTREBIS może wchodzić w interakcje z innymi lekami.

Nie wolno stosować leku DUTREBIS z lekami przedstawionymi poniżej. Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować:

- lekach zawierających lamiwudynę – stosowanych w leczeniu zakażenia HIV lub wirusowego zapalenia wątroby typu B.
- lekach zawierających raltegrawir lub emtrycyabinę – stosowanych w leczeniu zakażenia HIV.
- dużych dawkach ko-trymoksazolu – stosowanych w leczeniu zakażeń.
- trimetoprymie – stosowanym w leczeniu zakażeń.
- interferonach przyjmowanych z rybawiryną lub bez niej – stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby.
- kladrybinie – stosowanej w leczeniu białaczki włochatokomórkowej.
- lekach zobojętniających kwas solny w żołądku zawierające glin i (lub) magnez – stosowanych w leczeniu zgagi. Należy poradzić się lekarza, jakie inne leki można przyjmować.
- ryfampicynie – stosowanej w leczeniu niektórych zakażeń, takich jak gruźlica. Ryfampicyna może zmniejszać stężenie raltegrawiru (jednej z substancji czynnych wchodzących w skład leku DUTREBIS) w organizmie. Jeśli pacjent przyjmuje ryfampicynę, lekarz może podjąć decyzję o zmianie dawki poprzez zastosowanie substancji czynnych zawartych w leku DUTREBIS oddzielnie.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Nie zaleca się przyjmowania leku DUTREBIS w czasie ciąży.
- Kobiety zakażone HIV nie powinny karmić piersią ze względu na możliwość przeniesienia zakażenia HIV na dziecko przez mleko matki. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszego sposobu karmienia dziecka.

Przed przyjęciem jakiegokolwiek leku w okresie ciąży lub karmienia piersią należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarce.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy obsługiwać maszyn, prowadzić pojazdów ani jeździć rowerem, jeśli po przyjęciu tego leku występują zawroty głowy.

Tabletki powlekane leku DUTREBIS zawierają laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku.

3. Jak przyjmować lek DUTREBIS

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarce.

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarce. Lek DUTREBIS musi być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV.

Jaką dawkę stosować **Dorośli, dzieci i młodzież**

Zalecana dawka to 1 tabletkę dwa razy na dobę.

Przyjmowanie tego leku

- Należy połknąć całą tabletkę (nie kruszyć i nie żuć).
- Ten lek można przyjmować z posiłkiem lub napojem, lub bez niego.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku DUTREBIS

Nie należy stosować więcej tabletek niż zalecił lekarz. W przypadku zażycia zbyt wielu tabletek, należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku DUTREBIS

W przypadku pominięcia dawki leku, pacjent powinien ją przyjąć, gdy tylko sobie o tym przypomni. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone w ciągu 6 godzin, pacjent powinien przyjąć lek niezwłocznie. Jeśli upłynęło więcej niż 6 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki leku i przyjmując kolejną dawkę według ustalonego schematu.

Przerwanie przyjmowania leku DUTREBIS

Ważne jest, aby lek DUTREBIS zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przerywać leczenia, gdyż:

- Bardzo istotne jest, aby przyjmować wszystkie leki przeciw HIV zgodnie z zaleceniem i we właściwych porach dnia. Umożliwia to lepsze działanie leków. W ten sposób zmniejsza się także ryzyko, że leki przestaną zwalczać zakażenie HIV (zjawisko to nazywane jest „opornością wirusa na lek”).
- Jeśli pacjent zauważy, że wkrótce zabraknie leku DUTREBIS, powinien zgłosić się do lekarza lub apteki po następne opakowanie. Bardzo ważne jest, aby nie przerywać leczenia nawet na krótki czas. Podczas krótkiej przerwy w przyjmowaniu leku liczba wirusów we krwi może się zwiększyć. Może to oznaczać, że rozwinie się oporność HIV na lek DUTREBIS i leczenie stanie się trudniejsze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lek DUTREBIS zawiera dwie substancje czynne: lamiwudynę i raltegrawir. Poniżej przedstawiono działania niepożądane dla obu substancji czynnych zawartych w leku DUTREBIS.

Cieżkie działania niepożądane

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych stanów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Te działania niepożądane występują niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)

- zakażenie wirusem opryszczki, w tym półpasiec
- niedokrwistość, w tym spowodowana małym stężeniem żelaza
- oznaki i objawy zakażenia lub zapalenia
- zaburzenia umysłowe
- zamiary lub próby samobójcze
- zapalenie żołądka
- zapalenie wątroby: do objawów zapalenia wątroby należą: ból brzucha; nudności i wymioty; brak uczucia głodu; żółtaczka, polegająca na żółknięciu skóry lub białek oczu

- niewydolność wątroby (wątroba przestaje działać, czego skutkiem może być obfite krwawienie, obrzęk i trudności w oddychaniu)
- wysypka alergiczna (w tym czerwone plamy lub wybroczyny, czasami z powstawaniem pęcherzy i obrzękiem skóry)
- problemy z nerkami, w tym stany, w których nerki tracą zdolność do usuwania produktów przemiany materii i nadmiaru wody z krwiobiegu. Gromadzenie się produktów przemiany materii i wody ma wpływ na inne układy organizmu, w wyniku czego może dochodzić do powikłań
- przyjęcie leku w dawkach większych niż zalecane

Te działania niepożądane występują rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- kwasica mleczanowa – jej objawy obejmują głębokie, szybkie, utrudnione oddychanie, uczucie senności, drętwienie lub osłabienie rąk lub nóg, nudności lub wymioty, ból brzucha

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z powyższych działań niepożądanych należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10)

- ból głowy; zawroty głowy
- nudności lub wymioty; biegunka; ból żołądka
- uczucie zmęczenia; brak energii; trudności w zasypianiu (bezsenność)
- gorączka; ogólne złe samopoczucie
- ból mięśni i dyskomfort; ból stawów
- kaszel; podrażnienie nosa lub katar
- wysypka; wypadanie włosów (łysienie)
- zmniejszony apetyt
- niezwykle sny; koszmary nocne; nietypowe zachowanie; uczucie głębokiego smutku i bezwartościowości
- uczucie wirowania
- wzdęcia; nadmiar gazów w żołądku lub jelitach; niestrawność; odbijanie się
- wysypka (częściej podczas stosowania w skojarzeniu z darunawirem)
- zwiększone wartości wyników testów wątrobowych we krwi; nieprawidłowe krwinki białe; zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi (takich jak cholesterol i triglicerydy); zwiększona aktywność enzymów pochodzących z gruczołów ślinowych lub trzustki

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)

- zakażenie mieszków włosowych; grypa; wirusowe zakażenia skóry; zakażenie górnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie jamy nosowej lub zatok przynosowych; przeziębienie); zakażenie węzła chłonnego (w okolicy szyjnej, dole pachowym lub pachwinie)
- brodawka
- mała liczba białych krwinek, które zwalczają zakażenia; ból lub powiększenie węzłów chłonnych szyi, dołu pachowego i pachwiny
- reakcja alergiczna
- zwiększony apetyt; cukrzyca; wysokie stężenie cukru we krwi; nadmierne pragnienie; znaczne zmniejszenie masy ciała; zaburzenia tkanki tłuszczowej
- uczucie niepokoju; uczucie splątania; nastrój depresyjny; zmiany nastroju; napady paniki
- utrata pamięci; ból ręki spowodowany uciskiem nerwu; zaburzenia uwagi; zawroty głowy podczas gwałtownej zmiany pozycji ciała; zaburzenia smaku; zwiększona senność; brak energii; zapominanie; migrenowy ból głowy; obniżenie wrażliwości na bodźce dotykowe; zdrętwienie lub osłabienie rąk i (lub) nóg; mrowienie; senność; napięciowy ból głowy; drżenia; niska jakość snu
- zaburzenia widzenia

- odczuwane w uszach uporczywe odgłosy brzęczenia, świstu, gwizdania, dzwonienia lub inne
- uczucie kołatania serca; wolne bicie serca; szybkie lub nieregularne bicie serca
- uderzenia gorąca; wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- szorstki, zachrypnięty lub nadwyrężony głos; krwawienie z nosa; uczucie zatkania nosa
- ból w górnej części brzucha; dyskomfort w okolicy odbytniczej; zaparcia; suchość w jamie ustnej; zgaga; ból przy połykaniu; zapalenie trzustki; wrzód lub nadżerka w żołądku lub górnym odcinku jelita; krwawienie z odbytu; dyskomfort w żołądku; zapalenie dziąseł; obrzęknięty, czerwony bolący język
- nagromadzenie tłuszczu w wątrobie
- trądzik; nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów; zaczerwienienie skóry; nietypowe rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w organizmie, w tym zanik tkanki tłuszczowej nóg, ramion i twarzy, i zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej brzucha; nadmierne pocenie się; nocne poty; zgrubienie i swędzenie skóry z powodu powtarzanego drapania; zmiany skórne; suchość skóry
- ból pleców; ból w kościach lub mięśniach; tkliwość lub osłabienie mięśni; ból szyi; ból ramion lub nóg; zapalenie ścięgien; zmniejszenie zawartości składników mineralnych w kościach
- kamienie nerkowe; oddawanie moczu w nocy; torbiel nerki
- zaburzenia erekcji; powiększenie piersi u mężczyzn; objawy menopauzalne
- dyskomfort w klatce piersiowej; dreszcze; opuchnięcie twarzy; uczucie zdenerwowania; guzek szyi; obrzęki rąk, kostek lub stóp; ból
- wyniki badań krwi świadczące o zmniejszonej liczbie płytek we krwi (rodzaj komórek, które pomagają utworzyć skrzep); wyniki badań krwi świadczące o osłabionej czynności nerek; zwiększona aktywność enzymów mięśniowych we krwi; występowanie cukru w moczu; występowanie czerwonych krwinek w moczu; zwiększenie masy ciała; zwiększenie obwodu w pasie, zmniejszenie stężenia białek (albumin) we krwi; wydłużenie czasu tworzenia skrzepu; wyniki badań krwi świadczące o małej liczbie czerwonych krwinek (niedokrwistość)

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- ciężkie reakcje alergiczne powodujące obrzęk twarzy, języka lub gardła, co może prowadzić do trudności w przełykaniu lub oddychaniu
- rozpad tkanki mięśniowej
- problemy z wątrobą, takie jak zażółcenie skóry lub białek oczu, obrzęk lub stłuszczenie wątroby
- wyniki badań krwi świadczące o zwiększeniu aktywności enzymu zwanego amylazą

Bardzo rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10 000)

- wyniki badań krwi świadczące o niewydolności szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych (wybiórcza aplazja czerwonych krwinek)

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

- nadmierna aktywność

W trakcie leczenia raltegravirem zgłaszano bóle mięśni, tkliwość lub osłabienie mięśni.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia nowotworów w porównaniu z pacjentami zdrowymi. W badaniach klinicznych, liczba pacjentów zakażonych wirusem HIV przyjmujących raltegravir, u których rozwinął się nowotwór, była zbliżona do liczby pacjentów zakażonych wirusem HIV przyjmujących inne leki.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z powyższych działań niepożądanych należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek DUTREBIS

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpady. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek DUTREBIS

- Substancjami czynnymi leku są lamiwudyna i raltegrawir. Każda tabletką powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny i 300 mg raltegrawiru (w postaci soli potasowej).
- Pozostałe składniki to: hypromeloza (2910), kroscarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, krzemionka (koloidalna), magnezu stearynian oraz celuloza mikrokrystaliczna. Ponadto otoczka tabletki zawiera następujące substancje pomocnicze: hypromeloza, laktoza jednowodna, triacetyna, żelaza tlenek żółty, lak aluminiowy z indygotyną (E132) oraz tytanu dwutlenek.

Jak wygląda lek DUTREBIS i co zawiera opakowanie

Tabletka powlekana jest owalna, zielona, oznakowana „144” po jednej stronie. Dostępny jest jeden rodzaj opakowania: 1 butelka zawierająca 60 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

BE/LU

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

LT

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

BG

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

HU

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

CZ

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

CY

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

UK

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

LV

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.