

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

DUTREBIS 150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lamivudina e 300 mg de raltegravir (sob a forma de potássio).

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido contém 39,70 mg de lactose (sob a forma monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido verde, oval, com "144" gravado numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

DUTREBIS é indicado em associação com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1) em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg sem evidência de resistência vírica atual ou passada a medicamentos antirretrovirais da classe dos INSTI (Inibidor da Transferência de Cadeia da Integrase) e NRTI (Análogos Nucleosídicos Inibidores da Transcriptase Reversa) (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico experiente no tratamento da infeção pelo VIH.

Posologia

DUTREBIS deve ser utilizado em associação com outras terapêuticas antirretrovirais (TAR) ativas (ver secções 4.4 e 5.1).

Adultos, adolescentes e crianças (com idade compreendida entre os 6 e os 11 anos, com peso igual ou superior a 30 kg)

A posologia recomendada é um comprimido (150 mg de lamivudina/300 mg de raltegravir) duas vezes por dia.

Raltegravir está também disponível numa formulação em comprimido para mastigar para crianças com peso igual ou superior a 11 kg, e numa formulação em grânulos para suspensão oral para crianças pequenas e lactentes com idade igual ou superior a 4 semanas e com peso compreendido entre 3 e 20 kg. Consultar o RCM dos comprimidos para mastigar e dos grânulos para suspensão oral para informação adicional sobre posologia.

Lamivudina está também disponível em solução oral para crianças com idade superior a 3 meses e com peso inferior a 14 kg ou para doentes que não conseguem engolir o comprimido.

A dose máxima é um comprimido duas vezes por dia.

Aconselhamento em caso de doses omissas

Se DUTREBIS não for administrado num período até 6 horas após a hora habitual de administração, os doentes devem ser instruídos a tomar a dose de DUTREBIS prescrita o mais rapidamente possível. Se passaram mais de 6 horas após a hora habitual da toma, a dose omissa não deve ser tomada e o doente deve retomar o esquema de prescrição habitual.

Idosos

A informação disponível relativa à utilização de lamivudina e raltegravir em idosos é limitada (ver secção 5.2). Consequentemente, DUTREBIS deve ser utilizado com precaução nesta população. Uma vez que a lamivudina é essencialmente excretada pelo rim e os idosos têm maior probabilidade de ter uma função renal diminuída, a função renal deve ser monitorizada. A redução da função renal pode requerer a substituição de DUTREBIS por um regime de tratamento com os componentes isolados (lamivudina e raltegravir). Por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos componentes individuais de DUTREBIS para instruções sobre a posologia.

Compromisso renal

DUTREBIS não deve ser administrado a doentes com uma depuração da creatinina de < 50 ml/min. A função renal deve ser monitorizada em doentes com maior probabilidade de ter função renal diminuída. Se a depuração da creatinina diminuir para < 50 ml/min, DUTREBIS deve ser substituído por um regime de tratamento com os componentes isolados (lamivudina e raltegravir). Por favor consultar o RCM dos componentes individuais de DUTREBIS para instruções sobre a posologia. Uma vez que não é conhecida a extensão na qual DUTREBIS pode ser dialisado, a administração antes de uma sessão de diálise deve ser evitada. (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico de DUTREBIS em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. A segurança e eficácia de lamivudina e raltegravir em doentes com perturbações hepáticas subjacentes graves não foram estabelecidas. Por isso, DUTREBIS deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

DUTREBIS não deve ser administrado a crianças com menos de 6 anos de idade. A determinação da posologia em crianças com idade inferior a 6 anos e em doentes com peso inferior a 30 kg requer um ajuste de dose com base no peso para os componentes individuais de DUTREBIS. Por favor consultar o RCM dos componentes individuais de DUTREBIS para instruções sobre posologia. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2.

Modo de administração

Via oral.

DUTREBIS comprimidos pode ser administrado com ou sem alimentos.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem esmagar ou mastigar.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

DUTREBIS não é recomendado para utilização em monoterapia.

Depressão

Foi notificada depressão, incluindo ideação e comportamentos suicidas, com raltegravir, particularmente em doentes com antecedentes de depressão ou doença psiquiátrica. Recomenda-se

precaução quando DUTREBIS é administrado em doentes com antecedentes de depressão ou doença psiquiátrica.

Compromisso renal

DUTREBIS não deve ser administrado a doentes com depuração da creatinina de < 50 ml/min. A função renal deve ser monitorizada em doentes com maior probabilidade para ter função renal diminuída. Se a depuração da creatinina diminuir para < 50 ml/min, DUTREBIS deve ser alterado para um regime de tratamento com os componentes isolados (lamivudina e raltegravir) (ver secção 4.2). Por favor consultar o RCM dos componentes individuais de DUTREBIS para instruções sobre a posologia.

Infeções oportunistas

Os doentes que recebem tratamento com lamivudina ou qualquer outra TAR podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações relacionadas com a infeção pelo VIH, devendo por isso permanecer sob cuidadosa observação clínica por médicos experientes no tratamento de doentes com doenças associadas ao VIH.

Transmissão do VIH

Os doentes devem ser informados de que a atual terapêutica antirretroviral não cura a infeção pelo VIH, não tendo sido provado que evite a transmissão do VIH a outros indivíduos através do contacto sanguíneo. Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

Falência virológica e desenvolvimento de resistências

De modo geral, foi observada considerável variabilidade inter e intra-individual na farmacocinética do raltegravir (ver secções 4.5 e 5.2).

O raltegravir apresenta uma barreira genética à resistência relativamente reduzida. Desta forma, sempre que possível, DUTREBIS deve ser administrado com outra TAR ativa para minimizar o potencial para uma falência virológica e o desenvolvimento de resistência (ver secção 5.1).

Pancreatite

Ocorreram raramente casos de pancreatite com lamivudina. No entanto, não está claro se estes casos foram devidos ao TAR ou à doença VIH subjacente. O tratamento com DUTREBIS deve ser suspenso imediatamente se surgirem sinais clínicos, sintomas ou anomalias laboratoriais sugestivas de pancreatite.

Acidose láctica:

Foram notificados casos de acidose láctica geralmente associados a hepatomegalia e esteatose hepática, com a utilização de análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs) como a lamivudina. Os sintomas precoces (hiperlactatemia sintomática) incluem sintomas digestivos benignos (náuseas, vômitos e dor abdominal), mal-estar não específico, perda de apetite, perda de peso, sintomas respiratórios (respiração rápida e/ou profunda) ou sintomas neurológicos (incluindo fraqueza motora).

A acidose láctica conduz a uma elevada taxa de mortalidade e pode estar associada a pancreatite, falência hepática ou falência renal.

Geralmente, a acidose láctica ocorreu poucos meses após o início do tratamento ou vários meses após o início do tratamento.

O tratamento com NRTIs deve ser descontinuado caso se estabeleça hiperlactatemia sintomática e acidose láctica/metabólica, hepatomegalia progressiva ou um aumento rápido dos níveis de transaminases.

Deve tomar-se precaução especial na administração de NRTIs a qualquer doente (em particular mulheres obesas) com hepatomegalia, hepatite ou outros fatores de risco conhecidos para doença hepática e esteatose hepática (incluindo administração de alguns fármacos e álcool). Os doentes com coinfeção por hepatite C e tratados com interferão alfa e ribavirina podem constituir um risco especial.

Devem ser seguidos cuidadosamente os doentes de maior risco.

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico de DUTREBIS para doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. A segurança e eficácia de lamivudina e raltegravir em doentes com perturbações hepáticas subjacentes graves não foram estabelecidas. Por isso, DUTREBIS deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes com disfunção hepática pré-existente que inclua hepatite crónica têm uma frequência aumentada de anomalias da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada (TARC) e devem ser monitorizados de acordo com a prática convencional. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deve ser considerada a interrupção ou paragem da terapêutica.

Doentes com VIH e coinfectados com vírus da hepatite B ou C

Os doentes com hepatite B ou C crónica tratados com TAR têm um risco acrescido para reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Os médicos assistentes devem consultar as atuais normas orientadoras para tratamento do VIH por forma a otimizar o tratamento da infeção pelo VIH em doentes coinfectados com VHB. Em caso de terapêutica antirretroviral concomitante para hepatite B ou C, por favor consultar a informação de produto relevante para estes medicamentos. Se DUTREBIS for interrompido em doentes coinfectados com o vírus da hepatite B, recomenda-se monitorização periódica dos testes da função hepática e dos marcadores de replicação do VHB, pois a interrupção da lamivudina pode resultar numa exacerbação aguda da hepatite.

Osteonecrose

Apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado) foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso verifiquem mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Lipodistrofia

A TARC foi associada com a redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infetados pelo VIH. As consequências a longo prazo deste efeito são atualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Foi colocada a hipótese de existir uma relação entre a lipomatose visceral, os inibidores da protease (IPs), a lipoatrofia e os NRTIs. Um risco acrescido de lipodistrofia foi associado a fatores individuais, tais como a idade avançada, e com fatores relacionados com o fármaco, como a longa duração da TAR e as alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição do tecido adiposo. Deverá considerar-se a medição em jejum dos níveis de lípidos séricos e da glicemia. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado (ver secção 4.8).

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com imunodeficiência grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode surgir uma reação inflamatória a agentes patogénicos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Estas reações foram tipicamente observadas durante as primeiras semanas ou meses após o início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados e, quando necessário, instituído tratamento. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves) também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Disfunção mitocondrial

Os análogos dos nucleósidos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa demonstraram causar, *in vitro* e *in vivo*, lesões mitocondriais de grau variável. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia), doenças metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos são geralmente transitórios. Foram notificadas algumas afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se até ao momento se as afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleósidos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, mesmo crianças VIH negativas, deverá ter seguimento clínico e laboratorial e, em caso de sinais ou sintomas relevantes, deve ser investigada quanto à possibilidade de disfunção mitocondrial.

Miopatia e rabdomiólise

Foram notificadas miopatia e rabdomiólise com raltegravir. DUTREBIS deve ser utilizado com precaução em doentes que tenham tido miopatia ou rabdomiólise no passado ou com predisposição para estas patologias, incluindo doentes a receber concomitantemente medicamentos conhecidos por causarem estas situações (ver secção 4.8).

Administração concomitante com outros medicamentos

DUTREBIS não deve ser tomado com outros medicamentos contendo lamivudina, raltegravir ou qualquer outro medicamento que contenha emtricitabina.

Não é recomendada a combinação de lamivudina com cladribina (ver secção 4.5).

A administração concomitante de raltegravir com antiácidos que contenham alumínio e magnésio originou uma diminuição dos níveis plasmáticos de raltegravir. Não é recomendada a administração concomitante de DUTREBIS com antiácidos que contenham alumínio e/ou magnésio (ver secção 4.5).

DUTREBIS não deve ser administrado concomitantemente com rifampicina devido à redução dos níveis plasmáticos de raltegravir (ver secção 4.5); desconhece-se o impacto na eficácia do raltegravir. Se a administração concomitante de rifampicina não puder ser evitada, DUTREBIS pode ser

substituído por um regime terapêutico com os componentes isolados (lamivudina e raltegravir). Por favor consultar o RCM dos componentes individuais para instruções sobre posologia.

Adicionalmente, deve ter-se precaução quando se administra concomitantemente DUTREBIS com outros indutores potentes da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) 1A1.

Reações cutâneas graves e reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações cutâneas graves, potencialmente fatais e fatais em doentes a tomar raltegravir, na maioria dos casos, concomitantemente com outros medicamentos também associados a estas reações. Estes incluem casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Foram também notificadas reações de hipersensibilidade caracterizadas por erupção cutânea, sintomas orgânicos e, ocasionalmente, disfunção orgânica, incluindo insuficiência hepática.

Deve descontinuar-se imediatamente DUTREBIS e outros agentes suspeitos caso se desenvolvam sinais ou sintomas de reações cutâneas graves ou reações de hipersensibilidade (incluindo, mas não se limitando a, erupção cutânea grave ou a erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dor muscular ou das articulações, vesículas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, hepatite, eosinofilia, angiedema). Quadros clínicos que incluam aminotransferases hepáticas devem ser monitorizados e iniciada a terapêutica apropriada. O atraso na interrupção do tratamento com DUTREBIS ou outro agente suspeito após o aparecimento de uma erupção cutânea grave pode resultar numa reação que coloque a vida em risco.

Erupção cutânea

Verificou-se a ocorrência mais frequente de erupção cutânea em doentes sujeitos a tratamento prévio e expostos a tratamento com raltegravir e darunavir comparativamente a doentes a tomar raltegravir sem darunavir ou darunavir sem raltegravir (ver secção 4.8).

Lactose

DUTREBIS comprimidos revestidos por película contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uma vez que DUTREBIS contém lamivudina e raltegravir, qualquer interação que tenha sido identificada com estes agentes isolados pode ocorrer com DUTREBIS. Estudos de interação com estes agentes só foram realizados em adultos.

O metabolismo da lamivudina não envolve o CYP3A, pelo que são pouco prováveis as interações com medicamentos metabolizados por este sistema (por ex. IPs).

Os estudos *in vitro* indicam que o raltegravir não é um substrato das enzimas do citocromo P450 (CYP), não inibe o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A, não induz o CYP3A4 e não inibe o transporte mediado pela glicoproteína-P. Com base nestes dados, não se espera que raltegravir afete a farmacocinética de medicamentos que sejam substratos destas enzimas ou da glicoproteína-P.

A lamivudina é eliminada principalmente por secreção renal ativa através do sistema de transporte catiónico orgânico. Deve considerar-se a possibilidade de interação com outros medicamentos administrados concomitantemente, particularmente quando a principal via de eliminação é a secreção renal ativa através do sistema de transporte catiónico orgânico, por ex. trimetoprim. Outros medicamentos (por ex. ranitidina, cimetidina) são eliminados apenas em parte por este mecanismo e mostraram não interagir com a lamivudina. Os NRTIs (por ex. didanosina, zidovudina) não são eliminados por este mecanismo, não sendo provável a sua interação com a lamivudina.

Com base em estudos *in vitro* e *in vivo*, o raltegravir é eliminado principalmente pela metabolização através da via de glucuronidação mediada pela UGT1A1.

Embora os estudos *in vitro* indiquem que o raltegravir não é um inibidor das UDP-glucuronosiltransferases (UGTs) 1A1 e 2B7, um ensaio clínico sugeriu que pode ocorrer alguma inibição da UGT1A1 *in vivo*, com base nos efeitos observados na glucuronidação da bilirrubina. Todavia, a magnitude do efeito sugere ser pouco provável que resulte numa interação medicamentosa clinicamente importante.

Foi observada uma considerável variabilidade inter e intra-individual na farmacocinética do raltegravir. A seguinte informação relativa a interações medicamentosas baseia-se nos valores Geométricos Médios; não se pode prever com precisão o efeito para cada doente individualmente.

Num estudo de interação medicamentosa com DUTREBIS e etravirina, não ocorreram interações medicamentosas clinicamente importantes entre raltegravir e etravirina, no que respeita ao raltegravir. Não é necessário o ajuste posológico quando estes agentes são administrados em simultâneo.

A administração de trimetoprim/sulfametoxazol, 160 mg/800 mg, resulta num aumento de 40 % na exposição à lamivudina, devido ao componente trimetoprim; o componente sulfametoxazol não interagiu. No entanto, a menos que o doente tenha compromisso renal, não é necessário ajuste da dose de DUTREBIS (ver secção 4.2). A lamivudina não tem efeito na farmacocinética do trimetoprim ou do sulfametoxazol. Quando a administração concomitante de DUTREBIS é justificada, os doentes devem ser monitorizados clinicamente. A administração concomitante de DUTREBIS com doses elevadas de cotrimoxazol para o tratamento da pneumonia *Pneumocystis carinii* (PPc) e da toxoplasmose deve ser evitada.

Observou-se um ligeiro aumento na C_{max} (28 %) da zidovudina quando administrada com lamivudina, no entanto a exposição total (AUC) não é significativamente alterada. A zidovudina não tem efeito na farmacocinética da lamivudina (ver secção 5.2).

In vitro, a lamivudina inibe a fosforilação intracelular da cladribina conduzindo a um potencial risco de perda de eficácia da cladribina em caso de combinação em contexto clínico. Alguns resultados clínicos também suportam a possível interação entre a lamivudina e a cladribina. Assim, não é recomendado o uso concomitante de DUTREBIS com cladribina (ver secção 4.4).

Nos ensaios de interação, o raltegravir não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética da etravirina, maraviroc, tenofovir, contraceptivos hormonais, metadona, midazolam ou boceprevir.

Em alguns estudos, a administração concomitante de raltegravir com darunavir resultou numa modesta diminuição das concentrações plasmáticas de darunavir; o mecanismo deste efeito é desconhecido. No entanto, o efeito de raltegravir nas concentrações plasmáticas de darunavir não parece ser clinicamente significativo.

DUTREBIS não deve ser administrado concomitantemente com rifampicina. A rifampicina reduz os níveis plasmáticos de raltegravir; desconhece-se o impacto na eficácia do raltegravir. No entanto, se a administração concomitante de rifampicina não puder ser evitada, DUTREBIS pode ser alterado para um regime de tratamento com os componentes isolados (lamivudina e raltegravir). Por favor consultar o RCM dos componentes individuais de DUTREBIS para instruções sobre posologia. Uma vez que o raltegravir é principalmente metabolizado pela UGT1A1, deve ter-se precaução quando se administra concomitantemente DUTREBIS com indutores potentes da UGT1A1. Desconhece-se o impacto de outros indutores potentes de enzimas que metabolizam os fármacos, como a fenitoína e o fenobarbital, na UGT1A1. Indutores menos potentes (por ex., efavirenz, nevirapina, etravirina, rifabutina, glucocorticoides, hipericão, pioglitazona) podem ser utilizados com DUTREBIS.

A administração concomitante de DUTREBIS com medicamentos que sejam inibidores potentes da UGT1A1 (por ex., atazanavir) pode aumentar os níveis plasmáticos do raltegravir. Inibidores menos potentes da UGT1A1 (por ex., indinavir, saquinavir) podem também aumentar os níveis plasmáticos do raltegravir, mas em menor extensão quando comparados com o atazanavir. O tenofovir pode também aumentar os níveis plasmáticos do raltegravir, contudo, não se conhece o mecanismo para este efeito (ver Tabela 1). Nos ensaios clínicos, uma grande proporção de doentes utilizou atazanavir e/ou tenofovir na terapêutica de base otimizada, fármacos que levam ambos ao aumento dos níveis plasmáticos de raltegravir. O perfil de segurança observado em doentes que utilizaram atazanavir e/ou tenofovir foi na generalidade semelhante ao perfil de segurança dos doentes que não utilizaram estes fármacos. Por isso, não é necessário ajuste posológico de DUTREBIS.

A administração concomitante de DUTREBIS com antiácidos que contenham catiões metálicos divalentes pode diminuir a absorção do raltegravir através de uma reação de quelação, originando uma diminuição nos níveis plasmáticos do raltegravir. A toma de um antiácido que contenha alumínio e magnésio 6 horas antes ou após a administração de raltegravir diminuiu significativamente os níveis plasmáticos do raltegravir. Consequentemente, não se recomenda a administração concomitante de DUTREBIS com antiácidos que contenham alumínio e/ou magnésio. A administração concomitante de raltegravir com um antiácido que contenha carbonato de cálcio diminuiu os níveis plasmáticos do raltegravir; no entanto, esta interação não é considerada clinicamente relevante. Consequentemente, quando DUTREBIS é administrado concomitantemente com antiácidos que contenham carbonato de cálcio não é necessário qualquer ajuste posológico.

A administração concomitante de DUTREBIS com outros medicamentos que aumentam o pH gástrico (por ex., omeprazol e famotidina) pode aumentar a taxa de absorção de raltegravir e conduzir a níveis plasmáticos de raltegravir aumentados (ver Tabela 1). Nos ensaios clínicos de fase III, os perfis de segurança nos subgrupos de doentes a tomar inibidores da bomba de prótons ou antagonistas H_2 foram comparáveis aos que não estavam a tomar estes antiácidos. Deste modo, não é necessário ajuste de dose de DUTREBIS com a utilização de inibidores da bomba de prótons ou antagonistas H_2 .

Na Tabela 1, em baixo, estão listadas as interações entre os componentes de DUTREBIS e medicamentos administrados concomitantemente.

Tabela 1
Dados de Interações Farmacocinéticas entre os Componentes Individuais de DUTREBIS e Outros Medicamentos

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo, se conhecido)	Recomendações relativas à administração concomitante com DUTREBIS
ANTIRRETROVIRAIS		
<i>Inibidores da protease (IPs)</i>		
atazanavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg Duas Vezes por Dia)	AUC raltegravir ↑ 41% C_{12h} raltegravir ↑ 77% C_{max} raltegravir ↑ 24% (inibição da UGT1A1)	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS.
atazanavir/ritonavir/lamivudina	Interação não estudada	
tipranavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg Duas Vezes por Dia)	AUC raltegravir ↓ 24% C_{12h} raltegravir ↓ 55% C_{max} raltegravir ↓ 18% (indução da UGT1A1)	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS.
tipranavir/ritonavir/lamivudina	Interação não estudada	

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo, se conhecido)	Recomendações relativas à administração concomitante com DUTREBIS
Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)		
efavirenz/raltegravir (raltegravir 400 mg Dose Única)	AUC raltegravir ↓ 36% C _{12h} raltegravir ↓ 21% C _{max} raltegravir ↓ 36% (indução da UGT1A1)	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS.
efavirenz/lamivudina	Interação não estudada	
etravirina/raltegravir (raltegravir 400 mg Duas Vezes por Dia)	AUC raltegravir ↓ 10% C _{12h} raltegravir ↓ 34% C _{max} raltegravir ↓ 11% (indução da UGT1A1) AUC etravirina ↑ 10% C _{12h} etravirina ↑ 17% C _{max} etravirina ↑ 4%	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS ou para a etravirina.
etravirina/DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamivudina/300 mg raltegravir)	AUC raltegravir ↑ 8% C _{max} raltegravir ↑ 20% C _{12h} raltegravir ↓ 14%	
Análogos nucleosídeos/tídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)		
emtricitabina	Interação não estudada	Não é recomendada a utilização de DUTREBIS em combinação com produtos que contenham emtricitabina, uma vez que ambos, lamivudina (DUTREBIS) e emtricitabina são análogos da citidina (ou seja, risco de interações intracelulares, ver secção 4.4).
tenofovir/raltegravir (raltegravir 400 mg Duas Vezes por Dia)	AUC raltegravir ↑ 49% C _{12h} raltegravir ↑ 3% C _{max} raltegravir ↑ 64% (mecanismo de interação desconhecido) AUC tenofovir ↓ 10% C _{24h} tenofovir ↓ 13% C _{max} tenofovir ↓ 23%	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS ou para o tenofovir disoproxil fumarato.
tenofovir/lamivudina	Interação não estudada	
zidovudina/lamivudina	PK lamivudina ↔ C _{max} zidovudina ↑ 28% AUC zidovudina ↔	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS ou para a zidovudina.
zidovudina/raltegravir	Interação não estudada	
cladribina/raltegravir	Interação não estudada	A administração concomitante

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo, se conhecido)	Recomendações relativas à administração concomitante com DUTREBIS
cladribina/lamivudina	Possível interação entre a lamivudina e a cladribina devido à inibição da fosforilação intracelular da cladribina pela lamivudina.	de DUTREBIS com cladribina não é recomendada.
Inibidores do CCR5		
maraviroc/raltegravir (raltegravir 400 mg Duas Vezes por Dia)	AUC raltegravir ↓ 37% C _{12h} raltegravir ↓ 28% C _{max} raltegravir ↓ 33% (mecanismo de interação desconhecido) AUC maraviroc ↓ 14% C _{12h} maraviroc ↓ 10% C _{max} maraviroc ↓ 21%	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS ou para o maraviroc.
maraviroc/lamivudina	Interação não estudada	
ANTIVÍRICOS VHC		
Inibidores da protease (IPs) NS3/4A		
boceprevir/raltegravir (raltegravir 400 mg Dose Única)	AUC raltegravir ↑ 4 % C _{12h} raltegravir ↓ 25 % C _{max} raltegravir ↑ 11 % AUC boceprevir ↓ 2 % C _{8h} boceprevir ↓ 26 % C _{max} boceprevir ↓ 4 % (mecanismo de interação desconhecido)	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS ou para o boceprevir.
boceprevir/lamivudina	Interação não estudada	
ANTI-MICROBIANOS		
Anti-micobacterianos		
rifampicina/raltegravir (raltegravir 400 mg Dose Única)	AUC raltegravir ↓ 40% C _{12h} raltegravir ↓ 61% C _{max} raltegravir ↓ 38% (indução da UGT1A1)	A administração concomitante de rifampicina com DUTREBIS não é recomendada. Se a administração concomitante com rifampicina não puder ser evitada, DUTREBIS pode ser alterado para um esquema terapêutico com os componentes isolados (lamivudina e raltegravir). Por favor consultar o RCM dos componentes individuais de DUTREBIS para instruções sobre posologia (ver secção 4.4).
rifampicina/lamivudina	Interação não estudada	
trimetoprim/sulfametoxazol/raltegravir	Interação não estudada	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo, se conhecido)	Recomendações relativas à administração concomitante com DUTREBIS
trimetoprim/sulfametoxazol/ lamivudina	AUC lamivudina ↑ 40% PK trimetoprim ↔ PK sulfametoxazol ↔	ou para o trimetoprim/sulfametoxazol, a menos que o doente tenha compromisso renal (ver secção 4.2). A administração concomitante de DUTREBIS com doses elevadas de cotrimoxazol para o tratamento da pneumonia causada por <i>Pneumocystis carinii</i> (PPc) e da toxoplasmose deve ser evitada.
SEDATIVOS		
midazolam/raltegravir (raltegravir 400 mg Duas Vezes por Dia)	AUC midazolam ↓ 8% C _{max} midazolam ↑ 3%	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS ou para o midazolam.
midazolam/lamivudina	Interação não estudada	Estes resultados indicam que o raltegravir não é um indutor ou inibidor do CYP3A4, e não se prevê que o raltegravir afete a farmacocinética de medicamentos que sejam substrato do CYP3A4.
ANTIÁCIDOS DE CATIÕES METÁLICOS		
antiácido que contenha hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio/raltegravir (raltegravir 400 mg Duas Vezes por Dia)	AUC raltegravir ↓ 49 % C _{12 h} raltegravir ↓ 63 % C _{max} raltegravir ↓ 44 % <u>2 horas antes do raltegravir</u> AUC raltegravir ↓ 51 % C _{12 h} raltegravir ↓ 56 % C _{max} raltegravir ↓ 51 % <u>2 horas após o raltegravir</u> AUC raltegravir ↓ 30 % C _{12 h} raltegravir ↓ 57 % C _{max} raltegravir ↓ 24 % <u>6 horas antes do raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13 % raltegravir C _{12 h} ↓ 50 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % <u>6 horas após o raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11 % raltegravir C _{12 h} ↓ 49 % raltegravir C _{max} ↓ 10 % (quelação de catiões metálicos)	Os antiácidos que contenham alumínio e magnésio diminuem os níveis plasmáticos do raltegravir. Não se recomenda a administração concomitante de DUTREBIS com antiácidos que contenham alumínio e/ou magnésio.

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo, se conhecido)	Recomendações relativas à administração concomitante com DUTREBIS
antiácido que contenha hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio/lamivudina	Interação não estudada	
antiácido que contenha carbonato de cálcio/raltegravir (raltegravir 400 mg Duas Vezes por Dia)	AUC raltegravir ↓ 55 % C _{12 h} raltegravir ↓ 32 % C _{max} raltegravir ↓ 52 % (quelação de catiões metálicos)	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS.
antiácido que contenha carbonato de cálcio/lamivudina	Interação não estudada	
BLOQUEADORES H2 E INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES		
omeprazol/raltegravir (raltegravir 400 mg Duas Vezes por Dia)	AUC raltegravir ↑ 37% C _{12h} raltegravir ↑ 24% C _{max} raltegravir ↑ 51% (solubilidade aumentada)	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS.
omeprazol/lamivudina	Interação não estudada	
famotidina/raltegravir (raltegravir 400 mg Duas Vezes por Dia)	AUC raltegravir ↑ 44% C _{12h} raltegravir ↑ 5% C _{max} raltegravir ↑ 60% (solubilidade aumentada)	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS.
famotidina/lamivudina	Interação não estudada	
CONTRACETIVOS HORMONAIS		
Etinilestradiol Norelgestromina/raltegravir (raltegravir 400 mg Duas Vezes por Dia)	AUC Etinilestradiol ↓ 2 % C _{max} Etinilestradiol ↑ 6 % AUC Norelgestromina ↑ 14 % C _{max} Norelgestromina ↑ 29 %	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS ou para os contraceptivos hormonais (baseados em estrogênio e/ou progesterona).
Etinilestradiol Norelgestromina/lamivudina	Interação não estudada	
ANALGÉSICOS OPIOIDES		
metadona/raltegravir (raltegravir 400 mg Duas Vezes por Dia)	AUC Metadona ↔ C _{max} Metadona ↔	Não é necessário ajuste posológico para o DUTREBIS ou para a metadona.
metadona/lamivudina	Interação não estudada	

4.5 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

DUTREBIS não deve ser utilizado durante a gravidez.

Não existem dados suficientes sobre a utilização de raltegravir em mulheres grávidas. No entanto, uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas, às quais foi administrada lamivudina (mais de 1000 casos de exposição), não indicaram toxicidade de efeitos malformativos. Os estudos com raltegravir em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Em doentes coinfectadas com hepatite a serem tratados com DUTREBIS que subsequentemente engravidem, deve ser considerada a possibilidade de uma recorrência de hepatite após a descontinuação de DUTREBIS.

Disfunção mitocondrial

Análogos nucleósidos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa demonstraram *in vitro* e *in vivo* provocar um grau variável de dano mitocondrial. Foram notificados casos de disfunção mitocondrial em crianças expostas *in utero* e/ou após o nascimento a análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ver secção 4.4).

Registo de Gravidez Antirretroviral

Foi estabelecido um Registo de Gravidez Antirretroviral para monitorizar os efeitos materno-fetais em doentes a quem se administrou inadvertidamente DUTREBIS durante a gravidez. Os médicos são encorajados a registar as suas doentes neste sistema.

Quando se decide utilizar antirretrovirais para o tratamento da infeção por VIH em mulheres grávidas e, conseqüentemente, para reduzir o risco de transmissão vertical do VIH ao recém-nascido, como regra geral, deve ter-se em consideração os dados resultantes de ensaios em animais, assim como a experiência clínica em mulheres grávidas, de modo a caracterizar a segurança para o feto.

Amamentação

Não se recomenda a amamentação durante o tratamento com DUTREBIS. Como regra geral, recomenda-se que as mães infetadas pelo VIH não amamentem os seus filhos de modo a evitar a transmissão do VIH.

Após administração oral, a lamivudina foi excretada no leite humano em concentrações semelhantes às obtidas no soro.

Desconhece-se se o raltegravir é excretado no leite materno. Contudo, o raltegravir é excretado no leite de ratos lactantes. Em ratos, numa dose materna de 600 mg/kg/dia, as concentrações médias da substância ativa no leite foram, aproximadamente, 3 vezes superiores às do plasma materno.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em humanos sobre o efeito de DUTREBIS na fertilidade. Não foram observados efeitos na fertilidade de ratos macho e fêmea com doses até 600 mg/kg/dia que resultaram numa exposição 3 vezes superior à exposição na dose recomendada em humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foram notificadas sonolências em alguns doentes durante o tratamento com regimes contendo raltegravir, o que pode influenciar a capacidade de alguns doentes para conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Não foram realizados ensaios clínicos em doentes especificamente com DUTREBIS. O perfil de segurança de DUTREBIS é baseado nos dados de segurança dos componentes isolados de DUTREBIS (lamivudina e raltegravir).

As reações adversas notificadas com maior frequência durante o tratamento com lamivudina são cefaleia, náuseas, mal-estar geral, fadiga, sinais e sintomas nasais, tosse e diarreia. As reações adversas notificadas com maior frequência durante o tratamento com raltegravir foram cefaleia e náuseas.

Foram notificados casos de acidose láctica, por vezes fatais, normalmente associados a hepatomegalia grave e esteatose hepática, com a utilização de análogos de nucleósido (ver secção 4.4).

Foram notificados cancros em doentes sujeitos a tratamento prévio e em doentes sem tratamento prévio que iniciaram a terapêutica com raltegravir em combinação com outros agentes antirretrovirais. Os tipos de cancros e as taxas de cancros específicos foram os esperados numa população com elevada imunodeficiência. O risco de desenvolvimento de cancro nestes ensaios foi semelhante entre os grupos que receberam raltegravir e os grupos que receberam os comparadores.

Foram observadas anomalias laboratoriais de Grau 2-4 na creatinaquinase em indivíduos tratados com raltegravir. Foram notificadas miopatia e rabdomiólise. Usar DUTREBIS com precaução em doentes que tenham tido miopatia ou rabdomiólise no passado ou que tenham risco acrescido para estas patologias, incluindo outros medicamentos associados a estas situações (ver secção 4.4).

A TARC foi associada com a redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infetados pelo VIH, incluindo perda da camada adiposa subcutânea periférica e facial, aumento de tecido adiposo intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (gibosidade tipo búfalo).

A TARC foi associada a alterações metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco reconhecidos, doença avançada por VIH ou exposição a longo prazo a terapêutica antirretroviral combinada (TARC). Desconhece-se a frequência de ocorrência. (ver secção 4.4).

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves) também têm sido descritas no contexto de reativação imunológica; no entanto, o tempo de início de ocorrência é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

Foram notificadas as seguintes reações adversas durante a terapêutica com lamivudina e/ou raltegravir (isolado ou em associação com outra TAR), na infeção pelo VIH.

As reações adversas experienciadas em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização estão listadas abaixo, segundo a classificação por sistema orgânico, classe de órgão e frequência absoluta. Estas frequências estão definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$).

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Lamivudina e/ou Raltegravir (isolado ou em associação com outras TAR)*
Infeções e infestações	pouco frequentes	herpes genital, foliculite, gastroenterite, herpes simples, infeção pelo vírus do herpes, herpes zóster, gripe, abscesso de nódulo linfático, <i>molluscum contagiosum</i> , nasofaringite, infeção das vias respiratórias superiores
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	pouco frequentes	papiloma cutâneo
Doenças do sangue e do sistema linfático	pouco frequentes	anemia por carência de ferro, dor dos gânglios linfáticos, linfadenopatia, neutropenia e anemia (ambos ocasionalmente graves), trombocitopenia

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Lamivudina e/ou Raltegravir (isolado ou em associação com outras TAR)*
	muito raros	aplasia dos glóbulos vermelhos puros
Doenças do sistema imunitário	pouco frequentes	síndrome de reconstituição imunológica, hipersensibilidade a fármacos, hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	frequentes	apetite diminuído
	pouco frequentes	caquexia, diabetes mellitus, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, hiperfagia, apetite aumentado, polidipsia, afeção de gordura corporal
Perturbações do foro psiquiátrico	frequentes	sonhos anormais, insónia, pesadelo, comportamento anormal, depressão
	pouco frequentes	perturbação mental, tentativa de suicídio, ansiedade, estado confusional, humor depressivo, depressão grave, insónia intermédia, humor modificado, ataque de pânico, perturbação do sono, ideação suicida, comportamentos suicida (particularmente em doentes com história prévia de doença psiquiátrica)
Doenças do sistema nervoso	frequentes	tonturas, cefaleia, hiperactividade psicomotora
	pouco frequentes	amnésia, síndrome do canal cárpico, alteração cognitiva, atenção alterada, tonturas posturais, disgeusia, hipersónia, hipostesia, letargia, defeito de memória, enxaquecas, neuropatia periférica, parestesia, sonolência, cefaleias de tensão, tremores, sono de má qualidade
Afeções oculares	pouco frequentes	insuficiência visual
Afeções do ouvido e do labirinto	frequentes	vertigens
	pouco frequentes	acufenos
Cardiopatias	pouco frequentes	palpitações, bradicardia sinusal, extra-sístoles ventriculares
Vasculopatias	pouco frequentes	afrontamentos, hipertensão
Doenças respiratórias torácicas e do mediastino	frequentes	tosse, congestão nasal
	pouco frequentes	disfonia, epistaxe
Doenças gastrointestinais	frequentes	distensão abdominal, diarreia, flatulência, náuseas, vômitos, dispepsia, dor ou câibras abdominais
	pouco frequentes	gastrite, mal-estar abdominal, dor abdominal superior, hipersensibilidade dolorosa do abdómen, mal-estar anorrectal, obstipação, boca seca, mal-estar epigástrico, duodenite erosiva, eructação, afeção de refluxo gastroesofágico, gengivite, glossite, odinofagia, pancreatite, úlcera péptica, retorragia
Doenças hepatobiliares	pouco frequentes	hepatite, estenose hepática, hepatite alcoólica, insuficiência hepática
Afeções dos tecidos	frequentes	erupção cutânea, alopecia

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Lamivudina e/ou Raltegravir (isolado ou em associação com outras TAR)*
cutâneos e subcutâneos	pouco frequentes	acne, dermatite acneiforme, xerose cutânea, eritema, emagrecimento facial, hiperidrose, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, suores noturnos, prurigo, prurido, prurido generalizado, erupção maculosa, erupção máculopapulosa, erupção pruriginosa, lesão cutânea, urticária, xeroderma, síndrome de Stevens Johnson, erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome DRESS)
	raros	angiedema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	frequentes	artralgia, afeções musculares
	pouco frequentes	artrite, dorsalgia, dor do flanco, dor musculoesquelética, mialgia, dor cervical, osteopenia, dores nas extremidades, tendinite, rabdomiólise
Doenças renais e urinárias	pouco frequentes	insuficiência renal, nefrite, nefrolitase, nictúria, quistos renais, compromisso renal, nefrite tubulointersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama	pouco frequentes	disfunção erétil, ginecomastia, sintomas da menopausa
Perturbações gerais e alterações no local de administração	frequentes	astenia, fadiga, mal-estar geral, febre
	pouco frequentes	desconforto no peito, arrepios, edema facial, aumento da gordura corporal, sensação de nervosismo, massa submandibular, edema periférico, dor
Exames complementares de diagnóstico	frequentes	linfócitos atípicos, enzimas hepáticas aumentadas (AST, ALT), triglicéridos no sangue aumentados, lipase aumentada, amilase pancreática no sangue aumentada
	pouco frequentes	número absoluto de neutrófilos diminuído, fosfatase alcalina aumentada, albuminemia diminuída, amilasemia aumentada, bilirrubinemia aumentada, colesterolemia aumentada, creatininemia aumentada, glicemia aumentada, azoto ureico no sangue aumentado, creatininafosfoquinase aumentada, glicemia em jejum aumentada, presença de glucose na urina, lipoproteínas de alta densidade aumentadas, relação normalizada internacional aumentada, lipoproteínas de baixa densidade aumentadas, número de plaquetas diminuído, eritrócitos na urina positivos, aumento do perímetro da cintura, aumento de peso, número de leucócitos diminuído
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	pouco frequentes	sobredosagem acidental
*Os dados relacionados com as reações adversas foram obtidos com base em cada um dos componentes de DUTREBIS isolados.		

Descrição de reações adversas selecionadas

Para cada uma das seguintes reações adversas notificadas com raltegravir existiu, pelo menos, um caso grave: herpes genital, anemia, síndrome de reconstituição imunológica, depressão, perturbação mental, tentativa de suicídio, gastrite, hepatite, insuficiência renal, sobredosagem acidental.

Em estudos clínicos em doentes sujeitos a tratamento prévio, a receber raltegravir, a ocorrência de erupção cutânea, independentemente da causalidade, foi observada em maior frequência com terapêuticas com raltegravir e darunavir comparativamente a terapêuticas contendo raltegravir sem darunavir ou darunavir sem raltegravir. A erupção cutânea classificada pelo investigador como relacionada com o medicamento ocorreu em taxas semelhantes. As taxas de exposição ajustadas de erupção cutânea (todas as causalidades) foram 10,9; 4,2 e 3,8 por 100 doentes/ano, respetivamente; para a erupção relacionada com o medicamento, as taxas foram 2,4; 1,1 e 2,3 por 100 doentes/ano, respetivamente. As erupções cutâneas observadas nos estudos clínicos foram ligeiras a moderadas no que respeita à gravidade e não resultaram na descontinuação do tratamento (ver secção 4.4).

Doentes coinfectados com os vírus da hepatite B e/ou hepatite C

Os doentes sujeitos a tratamento prévio (N = 114/699 ou 16 %; VHB=6 %, VHC=9 %, VHB+VHC=1 %) e os doentes sem tratamento prévio (N = 34/563 ou 6 %; VHB=4%, VHC=2 %, VHB+VHC=0,2 %) com coinfeção com hepatite B e/ou hepatite C ativa crónica (mas não aguda) puderam ser incluídos em ensaios de Fase III com raltegravir, desde que os valores basais dos testes da função hepática não excedessem o limite máximo da normalidade em 5 vezes. De um modo geral, o perfil de segurança do raltegravir em doentes com coinfeção com vírus de hepatite B e/ou hepatite C foi semelhante ao dos doentes sem coinfeção com vírus de hepatite B e/ou hepatite C, embora as taxas de anomalias do AST e ALT tenham sido ligeiramente superiores no subgrupo com coinfeção com vírus de hepatite B e/ou hepatite C para ambos os grupos de tratamento. À Semana 96, nos doentes sujeitos a tratamento prévio, ocorreram anomalias laboratoriais de Grau 2 ou superior, que representam o agravamento de Grau em relação ao valor basal da AST, ALT ou bilirrubina total, respetivamente, em 29%, 34% e 13%, de indivíduos coinfectados tratados com raltegravir em comparação com 11%, 10% e 9% de todos os outros indivíduos tratados com raltegravir. À semana 240, nos doentes sem tratamento prévio, ocorreram anomalias laboratoriais de Grau 2 ou superior, que representam o agravamento de Grau em relação ao valor basal da AST, ALT ou bilirrubina total, respetivamente, em 22 %, 44 % e 17 %, de indivíduos coinfectados tratados com raltegravir em comparação com 13 %, 13 % e 5 % de todos os outros indivíduos tratados com raltegravir.

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a experiência pós-comercialização de raltegravir: trombocitopenia, ideação suicida, comportamento suicida (particularmente em doentes com história prévia de doença psiquiátrica), insuficiência hepática, síndrome de Stevens Johnson, erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome DRESS), rabdomiólise.

População pediátrica

DUTREBIS não deve ser administrado a crianças com menos de 6 anos de idade ou a doentes com peso inferior a 30 kg uma vez que a determinação da posologia nesta população de doentes é realizada com base no peso (ver secções 5.2).

Raltegravir foi estudado em 126 crianças e adolescentes com 2 a 18 anos de idade, infetados pelo VIH-1 sujeitos a tratamento prévio com medicamentos antirretrovirais, em associação com outros medicamentos antirretrovirais no ensaio IMPAACT P1066 (ver secções 5.1 e 5.2). De entre os 126 doentes, 96 receberam a dose recomendada de raltegravir.

Entre estas 96 crianças e adolescentes, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas relacionadas com o medicamento até à Semana 48 foram comparáveis aos observados em adultos.

Um doente apresentou reações adversas relacionadas com o medicamento de hiperatividade psicomotora de Grau 3, comportamento anormal e insónias; um doente apresentou uma erupção cutânea alérgica grave de Grau 2 relacionada com o medicamento.

Um doente apresentou alterações dos parâmetros laboratoriais relacionadas com o medicamento, AST de Grau 4 e ALT de Grau 3, que foram consideradas graves.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Nos estudos de toxicidade aguda no animal, a administração de doses muito elevadas de lamivudina não provocou toxicidade em qualquer órgão. É limitada a informação disponível sobre as consequências da sobredosagem aguda no ser humano. Não ocorreram mortes e os doentes recuperaram. Não se identificaram sinais ou sintomas específicos após tais sobredosagens.

Em caso de sobredosagem, é razoável empregar as habituais medidas de suporte, por ex., remover as substâncias não absorvidas pelo trato gastrointestinal, monitorização clínica (incluindo a realização de eletrocardiograma) e instituir terapêutica de suporte adequada, se necessário.

Visto que a lamivudina é dialisável, a hemodiálise contínua poderia ser utilizada no tratamento da sobredosagem, embora esta hipótese não tenha sido estudada.

Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com raltegravir.

Deve ter-se em consideração que o raltegravir está disponível para uso clínico na forma de sal de potássio. Desconhece-se a magnitude do efeito da diálise no raltegravir.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antivíricos para uso sistémico; antivíricos para tratamento de infeções pelo VIH, associações, código ATC: J05AR16

Mecanismo de ação

A lamivudina é um análogo nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NRTI) com atividade contra os vírus da imunodeficiência humana (VIH) e hepatite B (VHB).

Raltegravir é um inibidor da transferência de cadeia da integrase ativo contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1).

Atividade antivírica *in vitro*

Dados *in vitro*, sugerem que a continuação da lamivudina no regime antirretroviral, apesar do desenvolvimento de M184V, pode originar atividade antirretroviral residual (provavelmente através de compromisso da replicação viral). A relevância clínica destes dados não foi estabelecida.

Raltegravir em concentrações de 31 ± 20 nM induziu uma inibição da replicação do VIH-1 (relativo a uma cultura infetada por tratar) de 95 % (IC₉₅) em culturas de células T linfóides humanas infetadas com a variante H9IIB do VIH-1 adaptada à linhagem celular. Adicionalmente, raltegravir inibiu a replicação vírica em culturas de células mononucleares do sangue periférico humano ativadas por mitogénio infetadas com vários isolados clínicos primários do VIH-1, incluindo isolados de 5 subtipos não-B e isolados resistentes a inibidores da transcriptase reversa e inibidores da protease. Num teste de infeção de ciclo único, o raltegravir inibiu a infeção de 23 isolados de VIH representando 5 subtipos não-B e 5 formas recombinantes circulantes com valores de IC₅₀ entre 5 e 12 nM.

Resistência

A resistência do VIH-1 à lamivudina relaciona-se com desenvolvimento de uma alteração do aminoácido M184V, próximo do local ativo da transcriptase reversa vírica (TR). Esta variante surge

quer *in vitro* quer em doentes com infeção pelo VIH-1 tratados com terapêutica antirretroviral contendo lamivudina. Os mutantes M184V mostram suscetibilidade muito reduzida à lamivudina e mostram capacidade replicativa vírica diminuída *in vitro*. Os estudos *in vitro* indicam que os isolados de estirpes víricas resistentes à zidovudina podem tornar-se sensíveis a esta quando adquirem simultaneamente resistência à lamivudina. A relevância clínica destes resultados permanece pouco definida.

A resistência cruzada conferida pelo M184V RT é limitada aos compostos antirretrovirais da classe dos inibidores nucleósidos. A zidovudina e a estavudina mantêm a sua atividade antirretroviral contra o VIH-1 resistente à lamivudina. O abacavir mantém a sua atividade antirretroviral contra o VIH-1 resistente à lamivudina contendo apenas a mutação M184V. O mutante M184V RT demonstra uma suscetibilidade, < 4 vezes em relação à didanosina. O significado clínico destes acontecimentos é desconhecido. Os testes de suscetibilidade *in vitro* não têm sido padronizados e os resultados podem variar de acordo com fatores metodológicos.

A lamivudina demonstrou ser pouco citotóxica para os linfócitos periféricos, para as linhas celulares estabelecidas de linfócitos e de monócitos-macrófagos, e para uma variedade de progenitores celulares na medula óssea *in vitro*.

A maioria dos vírus isolados dos doentes com insucesso na terapêutica com raltegravir tinha um nível elevado de resistência ao raltegravir resultante do aparecimento de duas ou mais mutações. A maioria tinha uma mutação identificada no aminoácido 155 (N155 alterado para H), aminoácido 148 (Q148 alterado para H, K ou R) ou aminoácido 143 (Y143 alterado para H, C ou R), juntamente com uma ou mais mutações adicionais da integrase (por ex: L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). As mutações identificadas diminuem a suscetibilidade vírica para o raltegravir e a adição de outras mutações resulta numa diminuição adicional na suscetibilidade ao raltegravir. Os fatores que reduziram a probabilidade de desenvolver resistência incluíram menor carga vírica basal e utilização de outros fármacos antirretrovirais ativos. Em geral, as mutações que conferem resistência ao raltegravir conferem igualmente resistência ao inibidor da transferência de cadeia da integrase, elvitegravir. As mutações no aminoácido 143 conferem maior a resistência ao raltegravir do que ao elvitegravir, e a mutação E92Q confere maior resistência ao elvitegravir do que ao raltegravir. Vírus que possuem mutação no aminoácido 148, em conjunto com 1 ou mais mutações de resistência ao raltegravir, podem também ter resistência clinicamente significativa ao dolutegravir.

Eficácia clínica com lamivudina

Os ensaios clínicos com lamivudina associada a zidovudina têm mostrado reduzir a carga vírica VIH-1 e aumentar o número de células CD4. Os parâmetros de avaliação clínica indicam que a lamivudina em associação com a zidovudina resulta numa redução significativa do risco de progressão da doença e mortalidade.

Os ensaios clínicos evidenciam que a lamivudina associada à zidovudina retarda a emergência de resistências isoladas à zidovudina em doentes sem terapêutica antirretroviral prévia.

A lamivudina tem sido amplamente utilizada como um componente da terapêutica de associação antirretroviral com outros compostos antirretrovirais da mesma classe (NRTIs) ou diferentes classes (inibidores da integrase, análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa e IPs).

A terapêutica antirretroviral múltipla contendo lamivudina tem mostrado ser efetiva nos doentes sem tratamento prévio antirretroviral, assim como em doentes apresentando viroses contendo a mutação M184V.

A relação entre a suscetibilidade *in vitro* do VIH à lamivudina e a resposta clínica à terapêutica contendo lamivudina permanece em estudo.

A lamivudina não tem sido especificamente estudada em doentes coinfectados pelo VIH e VHB.

Eficácia clínica com raltegravir

A evidência da eficácia de raltegravir foi baseada na análise de dados da semana 96, provenientes de dois ensaios controlados com placebo, em dupla ocultação, aleatorizados (BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2, Protocolos 018 e 019) em doentes adultos infetados pelo VIH-1 sujeitos a tratamento antirretroviral prévio, e na análise de dados da semana 240, provenientes de um ensaio controlado com ativo, em dupla ocultação, aleatorizado (STARTMRK, Protocolo 021) em doentes adultos infetados pelo VIH-1 sem tratamento antirretroviral prévio.

Doentes adultos sujeitos a tratamento prévio

BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 (ensaios multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo) avaliaram a segurança e atividade antirretroviral de raltegravir 400 mg duas vezes por dia vs. placebo numa associação com terapêutica de base otimizada (TBO) em doentes infetados pelo VIH, com idade igual ou superior a 16 anos, com resistência documentada a pelo menos 1 fármaco em cada uma das 3 classes (NRTIs, NNRTIs, IPs) de terapêuticas antirretrovirais. Antes da aleatorização, a TBO foi selecionada pelo investigador com base nos antecedentes de tratamento do doente, assim como em testes de resistência vírica genotípica e fenotípica basal.

A demografia dos doentes (sexo, idade e raça) e as características basais foram comparáveis entre os grupos a receber raltegravir 400 mg duas vezes por dia e placebo. Os doentes foram previamente expostos a uma mediana de 12 antirretrovirais para uma mediana de 10 anos. A mediana de 4 TARs foi utilizada com TBO.

Análise dos resultados às 48 e às 96 semanas

Na Tabela 2 são apresentados os resultados matriciais (Semana 48 e Semana 96) para doentes a receber a dose recomendada de raltegravir 400 mg duas vezes por dia, obtidos nos ensaios combinados BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2.

Tabela 2
Resultados de Eficácia às Semanas 48 e 96

BENCHMRK 1 e 2 Combinados	Semana 48		Semana 96	
	Raltegravir 400 mg duas vezes por dia + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg duas vezes por dia + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
Parâmetros				
Percentagem de ARN VIH < 400 cópias/ml (IC 95%)				
Todos os doentes [†]	72 (68; 76)	37 (31; 44)	62 (57; 66)	28 (23; 34)
Características basais [‡]				
ARN VIH > 100.000 cópias/ml	62 (53; 69)	17 (9; 27)	53 (45; 61)	15 (8; 25)
≤ 100.000 cópias/ml	82 (77; 86)	49 (41; 58)	74 (69; 79)	39 (31; 47)
Contagem de CD4 ≤ 50 células/mm ³	61 (53; 69)	21 (13; 32)	51 (42; 60)	14 (7; 24)
> 50 e ≤ 200 células/mm ³	80 (73; 85)	44 (33; 55)	70 (62; 77)	36 (25; 48)
> 200 células/mm ³	83 (76; 89)	51 (39; 63)	78 (70; 85)	42 (30; 55)
Pontuação de Sensibilidade (PSG) [§]				
0	52 (42; 61)	8 (3; 17)	46 (36; 56)	5 (1; 13)

BENCHMRK 1 e 2 Combinados	Semana 48		Semana 96	
	Raltegravir 400 mg duas vezes por dia + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg duas vezes por dia + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
Parâmetros				
1	81 (75; 87)	40 (30; 51)	76 (69; 83)	31 (22; 42)
2 e acima	84 (77; 89)	65 (52; 76)	71 (63; 78)	56 (43; 69)
Percentagem de ARN VIH < 50 cópias/ml (IC 95%)				
Todos os doentes [†]	62 (57; 67)	33 (27; 39)	57 (52; 62)	26 (21; 32)
Características basais [‡]				
ARN VIH > 100.000 cópias/ml	48 (40; 56)	16 (8; 26)	47 (39; 55)	15 (7; 23)
≤ 100.000 cópias/ml	73 (68; 78)	43 (35; 52)	70 (64; 75)	35 (28; 45)
Contagem de CD4 ≤ 50 células/mm ³	50 (41; 58)	20 (12; 31)	50 (41; 58)	13 (6; 22)
> 50 e ≤ 200 células/mm ³	67 (59; 74)	39 (28; 50)	65 (57; 72)	32 (22; 44)
> 200 células/mm ³	76 (68; 83)	44 (32; 56)	71 (62; 78)	41 (29; 53)
Pontuação de Sensibilidade (PSG) [§]				
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 e acima	75 (68; 82)	59 (46; 71)	65 (56; 72)	53 (40; 66)
Varição Média de Células CD4 (IC 95%), células/mm³				
Todos os doentes [†]	109 (98; 121)	45 (32; 57)	123 (110; 137)	49 (35; 63)
Características basais [‡]				
ARN VIH > 100.000 cópias/ml	126 (107; 144)	36 (17; 55)	140 (115; 165)	40 (16; 65)
≤ 100.000 cópias/ml	106 (86; 115)	49 (33; 65)	114 (98; 131)	53 (36; 70)
Contagem de CD4 ≤ 50 células/mm ³	121 (100; 142)	33 (18; 48)	130 (104; 156)	42 (17; 67)
> 50 e ≤ 200 células /mm ³	104 (88; 119)	47 (28; 66)	123 (103; 144)	56 (34; 79)
> 200 células/mm ³	104 (80; 129)	54 (24; 84)	117 (90; 143)	48 (23; 73)
Pontuação de Sensibilidade (PSG) [§]				
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 e acima	125 (105; 144)	76 (48; 103)	134 (108; 159)	90 (57; 123)

[†] Não completo é imputação de insucesso: doentes que interromperam prematuramente são imputados como insucesso a partir da. É notificada a percentagem de doentes com resposta e o intervalo de confiança (IC) de 95 % associado.

Para análise por fatores de prognóstico, os insucessos virológicos foram remetidos para percentagem < 400 e 50 cópias/ml.

Para variações médias de CD4, foi utilizada a metodologia *Baseline-carry-forward* para insucessos virológicos.

A Pontuação de Sensibilidade Genotípica (PSG) foi definida como as TAR totais por via oral na terapêutica de base otimizada (TBO) para as quais um isolado vírico do doente demonstrou sensibilidade genotípica, apoiada por testes de resistência genotípica. A utilização de enfuvirtida na TBO em doentes sem tratamento prévio com enfuvirtida foi contada como um fármaco ativo na TBO. De igual modo, a utilização de darunavir em doentes sem tratamento prévio com darunavir foi contada como um fármaco ativo na TBO.

Raltegravir atingiu respostas virológicas (utilizando uma abordagem Doente que Não Completou = Falência) de ARN VIH <50 cópias/ml em 61,7 % dos doentes à semana 16, de 62,1 % à semana 48 e em 57,0% à semana 96. Alguns doentes tiveram relapso vírico entre as semanas 16 e 96. Os fatores

associados à falência incluíram maior carga vírica basal e TBO que não incluiu pelo menos um agente ativo potente.

Mudança para raltegravir

Os ensaios SWITCHMRK 1 e 2 (Protocolos 032 e 033) avaliaram os doentes infetados pelo VIH que receberam terapêutica supressora (ARN VIH < 50 cópias/ml no rastreio; regime estável > 3 meses) com lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 comprimidos duas vezes por dia, mais, pelo menos, 2 análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, e que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para continuarem a receber lopinavir (+) ritonavir 2 comprimidos duas vezes por dia (n=174 e n=178, respetivamente) ou substituírem o lopinavir (+) ritonavir por raltegravir 400 mg duas vezes por dia (n=174 e n=176, respetivamente). Os doentes com uma história prévia de falência virológica não foram excluídos e o número de terapêuticas antirretrovirais prévias não foi limitado.

Estes ensaios foram terminados após a análise de eficácia primária à semana 24, dado que falharam em demonstrar a não-inferioridade de raltegravir *versus* lopinavir (+) ritonavir. Em ambos os ensaios, à semana 24, foi mantida uma supressão do ARN VIH a um valor inferior a 50 cópias/ml em 84,4 % no grupo do raltegravir *versus* 90,6 % no grupo do lopinavir (+) ritonavir (Não-completo = Falência). Ver secção 4.4 no que respeita à necessidade de administrar raltegravir com outras substâncias ativas.

Doentes adultos sem tratamento prévio

O STARTMRK (ensaio multi-cêntrico, controlado com ativo, em dupla cegura, aleatorizado) avaliou a segurança e a atividade antirretroviral de raltegravir 400 mg duas vezes por dia *versus* efavirenz 600 mg ao deitar, em combinação com emtricitabina (+) tenofovir, em doentes infetados pelo VIH sem tratamento prévio com ARN VIH > 5.000 cópias/ml. A aleatorização foi estratificada pelo rastreio do nível de ARN VIH (≤ 50.000 cópias/ml; e > 50.000 cópias/ml) e pela condição relativa à hepatite B ou C (positiva ou negativa).

A demografia dos doentes (sexo, idade e raça) e as características basais foram comparáveis entre os grupos a receber raltegravir 400 mg duas vezes por dia e o grupo a receber efavirenz 600 mg ao deitar.

Análise dos resultados à semana 48 e à semana 240

No que respeita ao resultado de eficácia primária, a proporção (%) de doentes que alcançou um ARN VIH < 50 cópias/ml à semana 48 foi de 241/280 (86,1 %) no grupo a receber raltegravir e de 230/281 (81,9 %) no grupo a receber efavirenz. A diferença do tratamento (raltegravir – efavirenz) foi de 4,2% com um IC associado de 95% (-1,9; 10,3), estabelecendo-se que raltegravir é não-inferior ao efavirenz (valor de *p* para a não-inferioridade < 0,001). À semana 240, a diferença do tratamento (raltegravir – efavirenz) foi de 9,5% com um IC associado de 95% (1,7; 17,3). Os resultados à semana 48 e à semana 240, para os doentes a tomar a dose recomendada de raltegravir 400 mg duas vezes por dia no STARTMRK são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3
Resultados de Eficácia às Semanas 48 e 240

Ensaio STARTMRK	48 Semanas		240 Semanas	
	Raltegravir 400 mg duas vezes por dia (N = 281)	Efavirenz 600 mg ao deitar (N = 282)	Raltegravir 400 mg duas vezes por dia (N = 281)	Efavirenz 600 mg ao deitar (N = 282)
Percentagem de				
ARN VIH < 50				
cópias/ml (IC 95%)				
Todos os doentes [†]	86 (81; 90)	82 (77; 86)	71 (65; 76)	61 (55; 67)
Características				
basais[‡]				
ARN VIH >	91 (85; 95)	89 (83; 94)	70 (62; 77)	63 (56; 72)
100.000 cópias/ml				
≤ 100.000 cópias/ml	93 (86; 97)	89 (82; 94)	72 (64; 80)	58 (49; 66)
Contagem	84 (64; 95)	86 (67; 96)	58 (37; 77)	77 (58; 90)
de CD4 ≤ 50				
células/mm ³				
> 50 e ≤ 200	89 (81; 95)	86 (77; 92)	67 (57; 76)	60 (50; 69)
células/mm ³				
> 200 células/mm ³	94 (89; 98)	92 (87; 96)	76 (68; 82)	60 (51; 68)
Subtipo	90 (85; 94)	89 (83; 93)	71 (65; 77)	59 (52; 65)
Clade B Vírico				
Clade não-B	96 (87; 100)	91 (78; 97)	68 (54; 79)	70 (54; 82)
Varição Média de				
Células CD4 (IC				
95%) células/mm³				
Todos os	189 (174; 204)	163 (148; 178)	374 (345; 403)	312 (284; 339)
doentes [‡]				
Características				
basais[‡]				
ARN VIH >	196 (174; 219)	192 (169; 214)	392 (350; 435)	329 (293; 364)
100.000 cópias/ml				
≤ 100.000 cópias/ml	189 (166; 200)	134 (115; 153)	350 (312; 388)	294 (251; 337)
Contagem	170 (122; 218)	152 (123; 180)	304 (209; 399)	314 (242; 386)
de CD4 ≤ 50				
células/mm ³				
> 50 e ≤ 200	193 (169; 217)	175 (151; 198)	413 (360; 465)	306 (264; 348)
células/mm ³				
> 200 células/mm ³	190 (168; 212)	157 (134; 181)	358 (321; 395)	316 (272; 359)
Subtipo	187 (170; 204)	164 (147; 181)	380 (346; 414)	303 (272; 333)
Clade B Vírico				
Clade não-B	189 (153; 225)	156 (121; 190)	332 (275; 388)	329 (260; 398)

[†] Não-completo é imputação de insucesso: doentes que interromperam prematuramente são imputados como insucesso a partir daí. É notificada a percentagem de doentes com resposta e o intervalo de confiança (IC) de 95 % associado.

[‡] Para análise por fatores de prognóstico, os insucessos virológicos foram remetidos para percentagem < 50 e 400 cópias/ml.

Para variações médias de CD4, foi utilizada a metodologia *Baseline-carry-forward* para insucessos virológicos.

Notas: A análise é baseada em todos os dados disponíveis.

Raltegravir e efavirenz foram administrados com emtricitabina (+) tenofovir.

População pediátrica

DUTREBIS não deve ser utilizado em crianças com menos de 6 anos de idade ou em doentes com peso inferior a 30 kg uma vez que a determinação da posologia nesta população de doentes é realizada com base no peso (ver secções 5.2).

O ensaio IMPAACT P1066 é um ensaio de Fase I/II multicêntrico, aberto, para avaliar o perfil farmacocinético, de segurança, tolerabilidade e eficácia de raltegravir em crianças infetadas pelo VIH. Este ensaio incluiu 126 crianças e adolescentes, com idade compreendida entre os 2 e 18 anos, sujeitos a tratamento prévio. Os doentes foram estratificados de acordo com a idade, tendo sido incluídos primeiro os adolescentes e, posteriormente, as crianças sucessivamente mais jovens. Os doentes receberam a formulação de comprimido de 400 mg (6 a 18 anos de idade) ou a formulação de comprimido para mastigar (2 a menos de 12 anos de idade). O raltegravir foi administrado com terapêutica de base otimizada.

A etapa de determinação da dose inicial incluiu uma extensa avaliação farmacocinética. A seleção da dose foi realizada com base na obtenção de uma exposição plasmática e concentração mínima de raltegravir, semelhantes às observadas nos adultos e, na segurança a curto prazo aceitável. Após a seleção da dose, foram incluídos doentes adicionais para avaliação da segurança, tolerabilidade e eficácia a longo prazo. De entre os 126 doentes, 96 receberam a dose recomendada de raltegravir (ver secção 4.2).

Tabela 4
Características Basais e Resultados de Eficácia às Semanas 24 e 48 do Ensaio IMPAACT P1066 (2 a 18 anos de idade)

Parâmetro	População da dose final	
	N=96	
Dados Demográficos		
Idade (anos), mediana [intervalo]	13 [2 – 18]	
Sexo Masculino	49%	
Raça		
Caucasiana	34%	
Negra	59%	
Características Basais		
ARN VIH-1 plasmático (log ₁₀ cópias/ml), média [intervalo]	4,3 [2,7 - 6]	
Contagem de células CD4 (células/mm ³), mediana [intervalo]	481 [0 – 2361]	
Percentagem de células CD4, mediana [intervalo]	23,3% [0 – 44]	
ARN VIH-1 > 100.000 cópias/ml	8%	
Categoria B ou C na classificação CDC do VIH	59%	
Utilização prévia de TAR por Classe Terapêutica		
NNRTIs	78%	
ITIs	83%	
	Semana 24	Semana 48
Resposta		
Alcançou níveis ARN VIH ≥1 log ₁₀ a partir do valor inicial ou <400 cópias/ml	72%	79%
Alcançou níveis ARN VIH <50 cópias/ml	54%	57%
Aumento da contagem média de células CD4 (%) a partir do valor inicial	119 células/mm ³ (3,8%)	156 células/mm ³ (4,6%)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A biodisponibilidade comparativa de DUTREBIS (150 mg lamivudina/300 mg raltegravir), comprimido de associação em dose fixa, foi avaliada em 108 indivíduos saudáveis, relativamente à administração concomitante dos componentes de forma isolada (150 mg de lamivudina e 400 mg de raltegravir). A lamivudina, no comprimido de associação em dose fixa, foi bioequivalente à lamivudina (como agente isolado) após administração do componente individualmente. O raltegravir no comprimido de associação em dose fixa não foi bioequivalente relativamente à C_{12} . Contudo, com base no modelo PK/PD, não são esperadas diferenças clinicamente significativas na exposição ao raltegravir após administração do comprimido de associação em dose fixa comparativamente à administração de raltegravir isoladamente.

Absorção

Quando DUTREBIS é administrado, em jejum, o raltegravir é absorvido com um T_{max} de aproximadamente 1 hora. Isto é ligeiramente mais rápido do que a formulação de poloxamero de raltegravir, que tem um T_{max} de aproximadamente 3 horas. A biodisponibilidade de raltegravir, componente de DUTREBIS, em jejum é de aproximadamente 60%, o que é superior à biodisponibilidade de raltegravir na formulação de poloxamero de raltegravir, o que justifica a diferença na dose de raltegravir. Após absorção, a distribuição, metabolismo e excreção da lamivudina e do raltegravir são semelhantes às dos referidos componentes administrados individualmente como descrito nos parágrafos seguintes.

A lamivudina é bem absorvida a partir do trato gastrointestinal e a sua biodisponibilidade oral em adultos varia normalmente entre 80 e 85%. Após administração oral, o tempo médio (t_{max}) para as concentrações séricas máximas (C_{max}) é de aproximadamente uma hora. Com base em dados retirados de um estudo em voluntários saudáveis, com doses terapêuticas de 150 mg duas vezes por dia, as C_{max} e C_{min} médias (CV) no estado estacionário da lamivudina no plasma são de 1,2 µg/ml (24%) e 0,09 µg/ml (27%), respetivamente. A AUC média (CV) num intervalo posológico de 12 h é de 4,7 µg·h/ml (18%). Com doses terapêuticas de 300 mg uma vez por dia, as C_{max} , C_{min} e AUC de 24 h médias (CV) no estado estacionário são de 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) e 8,9 µg·h/ml (21%), respetivamente.

A administração concomitante de zidovudina com lamivudina resulta num aumento de 13% na exposição à zidovudina e num aumento de 28 % nos níveis plasmáticos máximos. Este facto não é considerado significativo para a segurança do doente e como tal não é necessário ajuste da dose.

Conforme demonstrado em voluntários saudáveis aos quais se administraram doses únicas de raltegravir por via oral em jejum, a AUC e C_{max} de raltegravir aumentam proporcionalmente à dose no intervalo posológico de 100 mg a 1.600 mg. A C_{12h} do raltegravir aumenta proporcionalmente à dose no intervalo posológico de 100 mg a 800 mg e aumenta ligeiramente menos que proporcionalmente à dose no intervalo posológico de 100 mg a 1.600 mg. Não foi estabelecida a proporcionalidade da dose em doentes.

Com a administração duas vezes por dia, o estado estacionário farmacocinético é rapidamente atingido, aproximadamente nos 2 primeiros dias de administração. Há pouca ou nenhuma acumulação na AUC e na C_{max} e evidência de ligeira acumulação na C_{12h} .

Globalmente, foi observada uma variabilidade considerável na farmacocinética do raltegravir. Para as C_{12h} observadas em BENCHMRK 1 e 2, o coeficiente de variação (CV) para a variabilidade interpessoal = 212% e o CV para a variabilidade intrapessoal = 122%. A origem da variabilidade no ensaio BENCHMRK pode incluir diferenças na administração concomitante com alimentos e medicamentos administrados concomitantemente. Globalmente, os resultados dos estudos de farmacologia clínica com DUTREBIS demonstraram exposições aos medicamentos semelhantes quando comparado com os componentes individuais lamivudina e raltegravir, incluindo variabilidade

semelhante na C_{12h} e C_{max} de raltegravir. As propriedades farmacocinéticas, a utilização em populações especiais e as interações medicamentosas para cada um dos componentes individuais (lamivudina e raltegravir), são aplicáveis ao DUTREBIS.

Um ensaio cruzado, de 2 fases, aberto, de dose única, aleatorizado, avaliou o efeito de uma refeição de elevado teor de gordura em DUTREBIS administrado a 20 indivíduos saudáveis do sexo masculino e do sexo feminino. Foram observados valores semelhantes de AUC após refeição vs. jejum e valores de C_{max} mais baixos (23% para raltegravir e 21% para lamivudina) com DUTREBIS. Adicionalmente, foram observados níveis de C_{12hr} mais elevados (20% para raltegravir e 53% para lamivudina). Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes; desta forma, DUTREBIS pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

Em ensaios clínicos com lamivudina de administração intravenosa, o volume de distribuição médio é de 1,3 l/kg. O tempo de semivida de eliminação observado é de 5 a 7 horas. A depuração sistémica média da lamivudina é de aproximadamente 0,32 l/h/kg, com predominância da depuração renal (> 70%) através do sistema de transporte catiónico orgânico.

A lamivudina exibe uma farmacocinética linear em toda a gama de doses terapêuticas e apresenta baixa ligação à principal proteína plasmática, albumina (< 16% - 36% à albumina sérica em estudos *in vitro*).

Dados limitados mostram que a lamivudina penetra no sistema nervoso central e atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR). A razão média LCR/concentração sérica de lamivudina, 2-4 horas após administração oral, foi aproximadamente 0,12. Desconhece-se o verdadeiro grau de penetração ou relação com qualquer eficácia clínica.

O raltegravir liga-se em, aproximadamente, 83 % às proteínas plasmáticas humanas no intervalo de concentrações de 2 a 10 μ M.

O raltegravir atravessou facilmente a placenta em ratos, mas não penetrou no cérebro de forma apreciável.

Em dois ensaios com doentes infetados com VIH-1 a quem foi administrado raltegravir 400 mg duas vezes por dia, raltegravir foi rapidamente detetado no líquido cefalorraquidiano. No primeiro ensaio (n=18), a concentração média no líquido cefalorraquidiano foi de 5,8% (intervalo de 1 a 53,5%) da concentração plasmática correspondente. No segundo ensaio (n=16), a concentração média no líquido cefalorraquidiano foi de 5% (intervalo de 1 a 61%) da concentração plasmática correspondente. Estas proporções médias são aproximadamente 3 a 6 vezes inferiores à fração livre de raltegravir no plasma.

Biotransformação e eliminação

A porção ativa, trifosfato de lamivudina intracelular, tem um tempo de semivida terminal prolongado na célula (16 a 19 horas), comparativamente ao tempo de semivida plasmática da lamivudina (5 a 7 horas).

A lamivudina é predominantemente eliminada na sua forma inalterada por excreção renal. A probabilidade de interações metabólicas entre a lamivudina e outros medicamentos é baixa devido ao baixo grau de metabolismo hepático (5-10%) e à baixa ligação às proteínas plasmáticas.

Ensaio clínicos em doentes com compromisso renal demonstram que a eliminação da lamivudina é afetada pela disfunção renal. DUTREBIS não deve ser administrado em doentes com depuração da creatinina <50 ml/min (ver secção 4.2).

A interação com trimetoprim, um constituinte do cotrimoxazol, provoca um aumento de 40% na exposição à lamivudina em doses terapêuticas. Este facto não requer ajuste de dose a menos que o doente sofra também de compromisso renal (ver secções 4.5 e 4.2). A administração de cotrimoxazol com lamivudina em doentes com compromisso renal deverá ser cuidadosamente avaliada.

A semivida terminal aparente de raltegravir é aproximadamente de 9 horas, sendo que uma semivida de fase- α mais reduzida (~1 hora) tem um grande contributo para a AUC. Após a administração de uma dose oral de raltegravir marcado radioativamente, aproximadamente 51 e 32 % da dose foi excretada, respetivamente, nas fezes e na urina. Nas fezes, apenas estava presente o raltegravir, sendo a maior parte provavelmente resultante da hidrólise do raltegravir-glucuronido excretado na biliar, como observado nas espécies pré-clínicas. Na urina, foram detetados dois componentes, nomeadamente o raltegravir e o raltegravir-glucuronido, que corresponderam respetivamente a cerca de 9 e 23 % da dose. A principal substância em circulação foi o raltegravir e representou, aproximadamente 70 % da radioatividade total; a restante radioatividade no plasma foi atribuída ao raltegravir-glucuronido. Ensaio com a utilização de inibidores químicos seletivos para isoformas e UDP-glucuronosiltransferases (UGT) expressas pelo cDNA demonstram que a UGT1A1 é a principal enzima responsável pela formação de raltegravir-glucuronido. Logo, os dados indicam que o principal mecanismo de depuração do raltegravir no ser humano é a glucuronidação mediada pela UGT1A1.

Polimorfismo da UGT1A1

Numa comparação entre 30 indivíduos em terapêutica com raltegravir com genótipo *22/*28 e 27 indivíduos com genótipo selvagem, a taxa média geométrica (IC 90 %) da AUC foi de 1,41 (0,96; 2,09) e a taxa média geométrica da C_{12h} de 1,91 (1,43; 2,55). O ajuste posológico não é considerado necessário em indivíduos com reduzida atividade da UGT1A1 devido a polimorfismo genético.

Populações especiais

População pediátrica

A farmacocinética de DUTREBIS na população de doentes pediátricos não foi estudada em ensaios clínicos. DUTREBIS não deve ser administrado a crianças com menos de 6 anos de idade ou a doentes com peso inferior a 30 kg uma vez que a determinação da posologia nesta população de doentes é realizada com base no peso.

A posologia na população de doentes pediátricos de lamivudina enquanto componente de DUTREBIS é a mesma que a posologia do componente isoladamente (EPIVIR).

O componente raltegravir de DUTREBIS (300 mg raltegravir) comprimido de associação em dose fixa, não foi bioequivalente relativamente à C_{12} . Contudo, com base no modelo PK/PD, não são esperadas diferenças clinicamente significativas na exposição ao raltegravir. Com base em modelos e simulações que utilizaram dados de farmacocinética de raltegravir em adultos, a farmacocinética de raltegravir no DUTREBIS em crianças foi projetada de forma a obter exposições anteriormente demonstradas como seguras e eficazes em adultos.

Não foi estabelecida a farmacocinética de DUTREBIS em crianças com menos de 6 anos de idade.

Idosos

Não é necessário o ajuste posológico de DUTREBIS com base na idade. A farmacocinética de lamivudina após administração em doentes com mais de 65 anos de idade não foi estudada; no entanto não houve efeito clinicamente significativo da idade na farmacocinética do raltegravir acima do intervalo de idades estudado (dos 19 aos 71 anos, com poucos indivíduos (8) com idade superior a 65 anos).

Sexo, raça e IMC

Não é necessário o ajuste posológico de DUTREBIS com base no sexo, raça ou IMC. Não houve diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes relacionadas com o sexo, raça ou índice de massa corporal (IMC) para o raltegravir em adultos.

Compromisso renal

Não foi realizado nenhum ensaio com DUTREBIS em indivíduos com insuficiência renal. As recomendações têm por base os dados disponíveis para os componentes isolados. DUTREBIS não

deve ser administrado em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min. A função renal deve ser monitorizada em doentes com maior probabilidade de ter a função renal diminuída. Se a depuração da creatinina diminuir para < 50 ml/min, DUTREBIS deve ser alterado para um regime de tratamento com os componentes isolados (lamivudina e raltegravir). Por favor consultar o RCM dos componentes individuais de DUTREBIS para instruções sobre posologia. Uma vez que é desconhecida a extensão na qual o DUTREBIS pode ser dialisável, a administração antes de uma sessão de diálise deve ser evitada (ver secção 4.2).

As propriedades farmacocinéticas da lamivudina foram determinadas num pequeno grupo de doentes adultos infetados com VIH-1 com compromisso da função renal.

A exposição (AUC_{∞}), C_{max} e o tempo de semivida aumentaram com a diminuição da função renal (como expressado pela depuração da creatinina). A depuração oral total aparente (Cl/F) da lamivudina diminuiu à medida que a depuração da creatinina diminuiu. O T_{max} não foi significativamente alterado pela função renal.

Para o raltegravir, a depuração renal de medicamento inalterado é uma via de eliminação menos relevante. Foi realizado um ensaio de farmacocinética de raltegravir em doentes adultos com insuficiência renal grave. Adicionalmente, a insuficiência renal foi avaliada na análise de farmacocinética composta. Não houve diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes entre doentes com insuficiência renal grave e indivíduos saudáveis.

Compromisso hepático

Não foi realizado nenhum estudo com DUTREBIS em indivíduos com insuficiência hepática. As recomendações são baseadas nos dados disponíveis dos componentes isolados. Não é necessário ajuste posológico de DUTREBIS em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada.

As propriedades farmacocinéticas da lamivudina foram determinadas em adultos com compromisso da função hepática. Os parâmetros farmacocinéticos não foram alterados pela diminuição da função hepática. Desta forma não é necessário ajuste posológico da lamivudina nos doentes com compromisso da função hepática. A segurança e eficácia da lamivudina não foram estabelecidas na presença de doença hepática descompensada.

Raltegravir é eliminado principalmente por glucuronidação no fígado. Em adultos, não houve diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes entre doentes com insuficiência hepática moderada e indivíduos saudáveis. Não foi estudado o efeito da insuficiência hepática grave na farmacocinética do raltegravir (ver secções 4.2 e 4.4).

Farmacocinética na gravidez

Após administração oral, a farmacocinética da lamivudina na fase final da gravidez foi semelhante à de mulheres não grávidas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos em animais com DUTREBIS. Os dados seguintes são baseados em resultados de estudos com os componentes individuais de DUTREBIS (lamivudina e raltegravir).

Em estudos de toxicidade animal, a administração de lamivudina em doses elevadas não foi associada a toxicidade major em qualquer órgão. Nas doses mais elevadas, foram observados efeitos menores nos indicadores da função hepática e renal em conjunto com a redução ocasional do peso do fígado. Os efeitos clinicamente relevantes observados foram a diminuição do número de glóbulos vermelhos e neutropenia.

Foram realizados ensaios de toxicologia não-clínicos, incluindo ensaios convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade do

desenvolvimento e toxicidade juvenil com raltegravir em ratinhos, ratos, cães e coelhos. Os efeitos em níveis de exposição suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição clínica não revelam perigos especiais para o ser humano.

Mutagenicidade

A lamivudina não foi mutagénica nos testes bacterianos. No entanto, como muitos análogos de nucleósido, demonstrou atividade num ensaio citogenético *in vitro* e no ensaio do linfoma no ratinho. A lamivudina não foi genotóxica *in vivo* em doses que originaram concentrações plasmáticas cerca de 40-50 vezes superiores aos níveis clínicos plasmáticos previstos. Como a atividade mutagénica *in vitro* da lamivudina não pôde ser confirmada em testes *in vivo*, conclui-se que a lamivudina não deve representar perigo genotóxico para doentes em tratamento.

Um estudo genotóxico transplacentário realizado em macacos comparou a zidovudina isoladamente com a associação zidovudina e lamivudina, em níveis de exposição equivalentes à humana. O estudo demonstrou que fetos expostos *in utero* à associação mantiveram um maior nível de incorporação do análogo do nucleósido no ADN em múltiplos órgãos fetais, e demonstrou evidência de um maior encurtamento do telómero do que nos expostos à zidovudina isolada. Desconhece-se o significado clínico destes resultados.

Não se observou evidência de mutagenicidade ou genotoxicidade nos testes de mutagénese microbiana (Ames) *in vitro*, nos ensaios de eluição alcalina *in vitro* para quebra do ADN e nos ensaios de aberração cromossómica *in vitro* e *in vivo* com raltegravir.

Carcinogenicidade

Os resultados dos estudos de carcinogenicidade com lamivudina a longo prazo no rato e ratinho não demonstraram qualquer potencial carcinogénico relevante para o ser humano.

Um estudo de carcinogenicidade com raltegravir em ratinhos não revelou qualquer potencial carcinogénico. Nas doses mais elevadas, 400 mg/kg/dia em ratinhos fêmea e 250 mg/kg/dia em ratinhos macho, a exposição sistémica foi semelhante à da dose clínica de 400 mg duas vezes por dia. Em ratos, tumores (carcinoma pavimentocelular) do nariz/nasofaringe foram identificados nas doses de 300 e 600 mg/kg/dia em fêmeas e nas doses de 300 mg/kg/dia em machos. Estas neoplasias podem resultar da deposição local e/ou da aspiração do fármaco na mucosa do nariz/nasofaringe durante a administração oral por alimentação forçada e subsequente irritação e inflamação crónica; é provável que estes dados tenham pouca relevância na utilização clínica pretendida. Ao nível da dose com efeitos adversos não observáveis (NOAEL), a exposição sistémica foi semelhante à da dose clínica de 400 mg duas vezes por dia. Os estudos padrão de genotoxicidade para avaliar a mutagenicidade e clastogenicidade foram negativos.

Toxicidade do desenvolvimento

Raltegravir não foi teratogénico nos estudos de toxicidade do desenvolvimento em ratos e em coelhos. Foi observado um ligeiro aumento na incidência de costelas supranumerárias em crias de rato de mães expostas a raltegravir num nível de exposição aproximadamente 4,4 vezes superior à exposição humana de 400 mg duas vezes por dia, baseada numa AUC_{0-24h}. Não foram observados efeitos no desenvolvimento com um nível de exposição 3,4 vezes superior à exposição humana de 400 mg duas vezes por dia, baseada numa AUC_{0-24h} (ver secção 4.6). Não foram observados resultados idênticos nos coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hipromelose 2910

Croscarmellose de sódio

Lactose mono-hidratada
Dióxido de sílica (coloidal)
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina

Revestimento por película

Hipromelose
Lactose mono-hidratada
Triacetina
Óxido de ferro amarelo
Laca de Alumínio de Indigo Carmim (E132)
Dióxido de titânio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

O prazo de validade após abertura do medicamento é de 30 dias, a temperatura inferior a 30°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Para condições de conservação do medicamento após abertura consultar secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com um fecho (HDPE) resistente à abertura por crianças e com um selo inviolável.

Tamanho da embalagem: 1 frasco com 60 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/995/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem****1. NOME DO MEDICAMENTO**

DUTREBIS 150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película
lamivudina/raltegravir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lamivudina e 300 mg de raltegravir (como potássio)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/995/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

DUTREBIS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**Rótulo do frasco****1. NOME DO MEDICAMENTO**

DUTREBIS 150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película
lamivudina/raltegravir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lamivudina e 300 mg de raltegravir (como potássio)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD + logo

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/995/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

DUTREBIS 150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película lamivudina/raltegravir

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

Se é tutor de uma criança a tomar DUTREBIS, por favor, leia atentamente esta informação com a criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para a criança por quem está responsável. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é DUTREBIS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar DUTREBIS
3. Como tomar DUTREBIS
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar DUTREBIS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é DUTREBIS e para que é utilizado

O que é DUTREBIS

DUTREBIS é um medicamento antirretroviral usado para tratar a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Contém as substâncias ativas lamivudina e raltegravir:

- Lamivudina pertence a um grupo de medicamentos chamados análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTI).
- Raltegravir pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da transferência de cadeia da integrase ativos contra o VIH.

Para que é utilizado DUTREBIS

DUTREBIS é utilizado para tratar o VIH (vírus da imunodeficiência humana). O VIH é o vírus que causa Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

DUTREBIS é utilizado em associação com outros medicamentos para tratamento de adultos, adolescentes e crianças com 6 ou mais anos de idade e com peso igual ou superior a 30 kg, infetados pelo VIH. O seu médico receitou DUTREBIS para ajudar a controlar a sua infeção por VIH.

Como atua DUTREBIS

Quando utilizado com outros medicamentos DUTREBIS pode:

- reduzir a quantidade de VIH no seu sangue (designado por "carga vírica")
- aumentar o número de células CD4 (um género de glóbulos brancos que desempenham um importante papel na manutenção de um sistema imunológico saudável para ajudar a combater infeções).

Reduzir a quantidade de VIH no sangue pode melhorar o funcionamento do seu sistema imunitário. Isto significa que o seu organismo pode combater melhor a infeção.

DUTREBIS ajuda ainda a parar a produção de uma enzima chamada “integrase do VIH”. Esta enzima é necessária para o VIH produzir mais vírus.

DUTREBIS não é uma cura para a infeção pelo VIH.

2. O que precisa de saber antes de tomar DUTREBIS

Não tome DUTREBIS:

- Se tem alergia à lamivudina, ao raltegravir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tem a certeza fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar DUTREBIS.

Advertências e precauções

Lembre-se que DUTREBIS não é uma cura para a infeção pelo VIH. Isto significa que pode continuar a contrair infeções ou outras doenças associadas com o VIH se não tomar DUTREBIS conforme as indicações dadas pelo seu médico.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar DUTREBIS se:

- tem antecedentes de depressão ou doença psiquiátrica. Foi comunicada depressão, incluindo pensamentos e comportamentos suicidas, em alguns doentes a tomar raltegravir (um dos medicamentos de DUTREBIS), particularmente em doentes com história prévia de depressão ou doença psiquiátrica.
- tem problemas nos rins – o seu médico pode decidir alterar a sua dose, utilizando os medicamentos presentes em DUTREBIS em separado.
- teve anteriormente problemas de fígado, incluindo hepatite B ou C. O seu médico poderá avaliar a gravidade da sua doença de fígado antes de decidir se pode tomar este medicamento. Não pare de tomar DUTREBIS sem aconselhamento do seu médico.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar DUTREBIS.

Transmitir VIH a outros

A infeção pelo VIH transmite-se através do contacto com sangue ou por contacto sexual com uma pessoa com o VIH. Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica efetiva. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

Esteja atento aos efeitos secundários

DUTREBIS pode causar alguns efeitos secundários, os quais necessitam de ser comunicados ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4 para mais informação sobre efeitos secundários.

Problemas na pele

Contacte o seu médico imediatamente se desenvolver uma erupção na pele. Foram comunicadas em alguns doentes a tomar raltegravir (um dos medicamentos de DUTREBIS) reações na pele graves e reações alérgicas que colocam a vida em risco.

Problemas musculares

Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente se sentir dor, sensibilidade ou fraqueza musculares inexplicáveis enquanto está a tomar este medicamento.

Infeções

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar quaisquer sintomas de infeção, tais como:

- febre, e/ou sensação de mal-estar.

Em alguns doentes com infeção pelo VIH avançada e história de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infeções anteriores logo após o início do tratamento anti-VIH. Acredita-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunológica do organismo, conferindo a este a capacidade de combater infeções que possam ter estado presentes sem sintomas óbvios.

Adicionalmente às infecções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como:

- fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se para o tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade.

Acidose láctica

Algumas pessoas a tomar DUTREBIS, ou outros medicamentos semelhantes, podem desenvolver um efeito secundário chamado “acidose láctica” e inchaço do fígado. A acidose láctica é provocada por uma acumulação de ácido láctico no corpo. É raro (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas) e se acontecer, normalmente ocorre após poucos meses de tratamento. Pode colocar a vida em risco, provocando a falha de órgãos internos.

- A acidose láctica é mais provável que se desenvolva em pessoas que têm doença do fígado, ou em pessoas obesas (com grande excesso de peso), especialmente em mulheres.

Durante o seu tratamento, o seu médico irá monitorizá-lo para sinais de acidose láctica.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos sintomas de acidose láctica listados em baixo ou algum outro sintoma que o preocupe:

- respiração profunda, rápida e difícil, sonolência, insensibilidade ou fraqueza dos braços ou pernas, mal-estar ou sentir-se doente (náuseas ou vômitos), dores de estômago.

Problemas nos ossos

Alguns doentes em terapêutica combinada para o VIH podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de fluxo de sangue ao osso). Esta situação pode ser mais provável em tratamentos prolongados para o VIH, casos mais graves de dano do sistema imunitário, obesidade, consumo de álcool ou de outros medicamentos chamados corticosteroides.

Informe o seu médico se notar qualquer um dos seguintes sintomas de osteonecrose:

- rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos.

Alteração da sua forma corporal

Fale com o seu médico se notar alterações da sua forma corporal. Pessoas a tomar medicamentos antirretrovirais podem notar alterações na sua forma corporal. Isto deve-se a alterações da distribuição da gordura do corpo:

- pode haver perda de gordura nas pernas, braços ou face; pode haver aumento de gordura na barriga (abdómen), no peito ou nos órgãos internos; podem aparecer nódulos gordos na parte de trás do pescoço (por vezes chamado de “corcunda de búfalo”).

Não se sabe ainda qual a causa destas alterações nem se estas alterações terão efeitos a longo prazo.

Algumas pessoas a tomar DUTREBIS ou outros medicamentos antirretrovirais podem ter outros efeitos revelados nos testes ao sangue:

- aumento dos níveis de ácido láctico no sangue, o que em casos raros pode originar acidose láctica; aumento dos níveis de açúcar ou gordura (triglicéridos e colesterol) no sangue; resistência à insulina (por isso, se é diabético, poderá ter de alterar a sua dose de insulina para controlar o açúcar no sangue).

Crianças e adolescentes

DUTREBIS não se destina a ser utilizado em crianças com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e DUTREBIS

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque DUTREBIS pode interagir com outros medicamentos.

DUTREBIS não deve ser utilizado com os seguintes medicamentos. Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar:

- medicamentos contendo lamivudina – usados para tratar VIH ou hepatite B.
- medicamentos contendo raltegravir ou emtricitabina – usados para tratar VIH.
- doses elevadas de cotrimoxazol – usado para tratar infeções.
- trimetoprim – usado para tratar infeções.
- interferão tomado com ou sem ribavirina – usado para tratar hepatite.
- cladribina - usada para tratar a leucemia de células pilosas.
- antiácidos contendo alumínio e/ou magnésio – usados para tratar a azia. Fale com o seu médico sobre que outros antiácidos pode tomar.
- rifampicina – usada para tratar algumas infeções como a tuberculose. A rifampicina pode diminuir os seus níveis de raltegravir (um dos medicamentos presente em DUTREBIS). O seu médico pode considerar alterar a sua dose utilizando os medicamentos presentes em DUTREBIS em separado, caso esteja a tomar rifampicina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- DUTREBIS não é recomendado na gravidez.
- As mulheres com VIH não devem amamentar os seus bebés, uma vez que estes poderão ser infetados pelo VIH através do leite materno. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé.

Caso esteja grávida ou a amamentar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas, não conduza nem ande de bicicleta se sentir tonturas após tomar este medicamento.

DUTREBIS comprimidos revestidos por película contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar DUTREBIS

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas. DUTREBIS tem de ser utilizado em associação com outros medicamentos para o VIH.

Qual a quantidade a tomar

Adultos, crianças e adolescentes

A dose recomendada é de 1 comprimido duas vezes por dia.

Tomar este medicamento

- Engolir o comprimido inteiro (não esmagar nem mastigar).
- Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos ou bebidas.

Se tomar mais DUTREBIS do que deveria

Não tome mais comprimidos do que os recomendados pelo seu médico. Se tomar comprimidos a mais, contacte o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar DUTREBIS

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre. Se passaram até 6 horas, deve tomar imediatamente o comprimido. Se já passaram mais de 6 horas, salte a dose que se esqueceu, e tome as próximas doses à hora habitual.

Se parar de tomar DUTREBIS

É importante que tome DUTREBIS exatamente da forma que o seu médico recomendou. Não pare de o tomar porque:

- É muito importante que tome todos os medicamentos para a infeção pelo VIH tal como receitados e nos horários corretos. Isto pode fazer com que os medicamentos atuem melhor. Isto também diminui a probabilidade de os seus medicamentos deixarem de ser eficazes no combate ao VIH (também chamada "resistência ao medicamento").
- Quando já tiver pouca quantidade de DUTREBIS, obtenha mais junto do seu médico ou da farmácia. É muito importante que não fique sem medicamento, mesmo que por um curto período de tempo. A quantidade de vírus do seu sangue pode aumentar durante uma pequena interrupção da toma do medicamento. Isto pode levar o VIH a desenvolver resistência ao DUTREBIS e tornar-se mais difícil de tratar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

DUTREBIS contém dois medicamentos: lamivudina e raltegravir. Os efeitos secundários destes dois componentes isolados que existem no DUTREBIS estão presentes em baixo.

Efeitos secundários graves

Consulte o médico imediatamente se notar qualquer um destes sintomas:

Estes são pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infeção por herpes, incluindo zona
- anemia, incluindo anemia devida a valores baixos de ferro
- sinais e sintomas de infeção ou inflamação
- distúrbio mental
- intenção ou tentativa de suicídio
- inflamação do estômago
- inflamação do fígado (hepatite); Quando a hepatite causa sintomas, estes podem incluir: dor na barriga, náuseas e vômitos; não sentir fome; icterícia, quando a pele ou a parte branca dos olhos se tornam amarelas
- falência do fígado (o fígado deixa de funcionar, o que pode causar hemorragia grave, inchaço e problemas respiratórios)
- erupção na pele de origem alérgica (incluindo pontos ou manchas vermelhas, algumas vezes com bolhas e inchaço da pele)
- certos tipos de problemas dos rins, incluindo situações em que os rins perdem a capacidade de remover os resíduos e o excesso de água da corrente sanguínea. À medida que resíduos e fluidos se acumulam, outros sistemas do organismo vão sendo afetados, potencialmente levando a complicações
- tomar medicamento em quantidades superiores às recomendadas

Estes são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- acidose láctica - os sinais incluem respiração profunda, rápida e difícil, sonolência, insensibilidade ou fraqueza dos braços ou pernas, mal-estar ou sentir-se doente (náuseas ou vômitos), dor de estômago

Consulte um médico imediatamente, se notar qualquer dos efeitos secundários acima mencionados.

Outros efeitos secundários

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça; sentir-se tonto
- mal-estar ou sentir-se doente (náuseas ou vômitos), diarreia, dor de estômago
- cansaço, falta de energia, dificuldade em dormir (insónia)
- febre, sensação geral de mal-estar
- dor e desconforto muscular, dor nas articulações
- tosse, nariz irritado ou com corrimento
- erupção na pele, perda de cabelo (alopecia)
- apetite diminuído
- sonhos anormais; pesadelos; comportamento anormal; sentimentos de tristeza profunda e desvalorização pessoal
- sensação de andar à roda
- inchaço; gases excessivos no estômago ou no intestino; indigestão; eructação (arrotos)
- erupção na pele (mais frequente quando utilizado em associação com darunavir)
- aumento dos valores relacionados com a função do fígado nas análises ao sangue; glóbulos brancos anormais; aumento dos valores de gordura (como colesterol e triglicéridos) no sangue; aumento dos valores de enzimas das glândulas salivares ou pâncreas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infecção das raízes do cabelo; gripe; infecção da pele causada por vírus; infecções do trato respiratório superior (tais como inflamação da cavidade ou sinus nasais localizados à volta do nariz, constipação); infecção dos nódulos linfáticos (glândulas no pescoço, axila ou virilha)
- verrugas
- contagem baixa dos glóbulos brancos que combatem a infecção; dor ou inchaço das glândulas (nódulos linfáticos) no pescoço, axilas e virilhas
- reação alérgica
- aumento do apetite; diabetes; aumento dos níveis de açúcar no sangue; sede excessiva; redução de peso acentuada; distúrbio na gordura corporal
- sensação de ansiedade; sensação de confusão; humor depressivo; alterações do humor; ataques de pânico
- perda de memória; dor na mão devido a compressão dos nervos; distúrbios na atenção; contusões causadas por alterações rápidas da postura; paladar alterado; aumento da sonolência; falta de energia; esquecimento; enxaqueca; perda de sensibilidade; dormência ou fraqueza nos braços e/ou pernas; formiguelo; sonolência; dor de cabeça devida a tensão; tremores; sono de má qualidade
- distúrbios visuais
- zumbidos, sibilos, assobios, zunidos ou outros sons persistentes nos ouvidos
- palpitações; batimento cardíaco lento; batimentos cardíacos rápidos ou irregulares
- vermelhidão acompanhada por calor; tensão arterial elevada
- voz áspera, estridente ou tensa; hemorragia nasal; congestão nasal
- dor no abdómen superior; desconforto retal; prisão de ventre; boca seca; azia; dor ao engolir; inflamação do pâncreas (pancreatite); úlcera ou ferida no estômago ou na parte superior do intestino; hemorragia no ânus; desconforto no estômago; inflamação das gengivas; inchaço, vermelhidão e feridas na língua

- acumulação de gordura no fígado
- acne; perda de cabelo ou enfraquecimento do cabelo fora do habitual; vermelhidão na pele; distribuição pouco habitual da gordura no corpo, o que pode incluir perda de gordura das pernas, braços e face, e aumento da gordura abdominal; suores excessivos; suores noturnos; espessamento e comichão da pele causada pelo ato repetido de coçar; lesão da pele; pele seca
- dor nas costas; dor nos ossos/músculos; rigidez ou fraqueza nos músculos; dor no pescoço; dor nos braços ou nas pernas; inflamação dos tendões; diminuição da quantidade de minerais no osso
- pedra nos rins; micção noturna; quistos nos rins
- disfunção erétil; aumento do peito nos homens; sintomas de menopausa
- desconforto no peito; arrepios; inchaço da face; sensação de agitação; massa no pescoço; inchaço das mãos, tornozelos ou pés; dor
- análises ao sangue demonstrativas da diminuição do número de plaquetas no sangue (um tipo de células que ajuda a coagulação do sangue); análises ao sangue demonstrativas da diminuição da função dos rins; valor aumentado de enzimas musculares no sangue; presença de açúcar na urina; presença de glóbulos vermelhos na urina; aumento de peso; aumento do tamanho da cintura; diminuição da proteína do sangue (albumina); aumento do tempo de coagulação do sangue; análises ao sangue demonstrativas da diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- reação alérgica grave que provoca inchaço da face, língua ou garganta que podem provocar dificuldades em engolir ou respirar
- degradação do tecido muscular
- problemas do fígado, como coloração amarelada da pele ou da parte branca dos olhos, fígado aumentado ou gordo
- análises ao sangue que demonstrem aumento de uma enzima chamada amilase

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- análises ao sangue demonstrativas de falha na capacidade da medula óssea em produzir novos glóbulos vermelhos (aplasia pura dos glóbulos vermelhos)

Efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes

- hiperatividade

Foram comunicadas dor, sensibilidade ou fraqueza musculares durante o tratamento com raltegravir.

Doentes com VIH têm maior risco de desenvolver cancro do que doentes sem a doença. Nos ensaios clínicos, o número de doentes com VIH a tomar raltegravir que desenvolverem cancro foi semelhante ao de doentes a tomar outros medicamentos para o VIH.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos efeitos secundários mencionados em cima.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar DUTREBIS

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de DUTREBIS

- As substâncias ativas são a lamivudina e o raltegravir. Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de lamivudina e 300 mg de raltegravir (como potássio).
- Os outros componentes são: hipromelose (2910), croscarmellose de sódio, lactose mono-hidratada, dióxido de sílica (coloidal), estearato de magnésio e celulose microcristalina. O revestimento por película contém também os seguintes componentes inativos: hipromelose, lactose mono-hidratada, triacetina, óxido de ferro amarelo, laca de alumínio de indigo carmin (E132) e dióxido de titânio.

Qual o aspeto de DUTREBIS e conteúdo da embalagem

O comprimido revestido por película tem forma oval, é verde, com "144" gravado numa face. Está disponível uma apresentação: 1 frasco com 60 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

BE/LU

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel.: 080 138 593 (+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
Tel.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

HU

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

CZ

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

MT

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

DK

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

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 2963700
medinfo_ireland@merck.com

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

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
clic@merck.com

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado