

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DUTREBIS 150 mg/300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține lamivudină 150 mg și raltegravir 300 mg (sub formă de potasiu).

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține lactoză 39,70 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat cu formă ovală, de culoare verde, marcat cu „144” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

DUTREBIS este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1) la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 6 ani și greutate corporală de cel puțin 30 kg, fără dovezi de rezistență virală la medicamente antivirale din clasele ITCI (inhibitor al transferului catenar al integrazei) și INRT (inhibitor nucleozidic de revers transcriptază) în prezent sau în antecedente (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

DUTREBIS trebuie utilizat în asociere cu alte tratamente antiretrovirale (TAR) active (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 6 până la 11 ani și greutate corporală de cel puțin 30 kg)
Doza recomandată este de un comprimat (lamivudină 150 mg/raltegravir 300 mg) de două ori pe zi.

Raltegravirul este disponibil și sub formă de comprimate masticabile pentru copii cu greutate corporală de cel puțin 11 kg și sub formă de granule pentru suspensie orală pentru sugari și copii mici începând cu vârsta de 4 săptămâni și greutate corporală de cel puțin 3 kg până la mai puțin de 20 kg. Pentru informații suplimentare referitoare la doze, consultați RCP-ul pentru comprimatul masticabil și granulele pentru suspensia orală.

Lamivudina este disponibilă și sub formă de soluție orală pentru copii cu vârsta de peste trei luni și greutate corporală sub 14 kg sau pentru pacienți care nu pot înghiți comprimatele.

Doza maximă este de un comprimat de două ori pe zi.

Recomandare privind omiterea dozelor

Dacă administrarea DUTREBIS a fost omisă în decurs de 6 ore față de momentul când este administrat de obicei, pacienții trebuie instruiți să utilizeze doza prescrisă de DUTREBIS imediat ce este posibil. Dacă omisiunea a fost remarcată mai târziu de 6 ore față de momentul administrării

obișnuite, doza omisă nu trebuie luată și pacientul trebuie să se rezume la schema de tratament obișnuită.

Vârstnici

Informațiile privind utilizarea lamivudinei și raltegravirului la vârstnici sunt limitate (vezi pct. 5.2). De aceea, DUTREBIS trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți. Deoarece lamivudina este excretată în mod substanțial prin rinichi, iar persoanele vârstnice prezintă probabilitate mai mare ca funcția renală să fie diminuată, funcția renală trebuie monitorizată. O diminuare a funcției renale poate necesita înlocuirea DUTREBIS cu o schemă de tratament conținând componentele individuale (lamivudină și raltegravir). Pentru instrucțiuni referitoare la doze, vă rugăm să consultați RCP-ul componentelor individuale ale DUTREBIS.

Insuficiență renală

DUTREBIS nu trebuie administrat la pacienți cu un clearance al creatininei < 50 ml/minut. Funcția renală trebuie monitorizată la pacienții care prezintă probabilitate mai mare ca funcția renală să fie diminuată. În cazul în care clearance-ul creatininei scade la < 50 ml/minut, DUTREBIS trebuie înlocuit cu o schemă de tratament conținând componentele individuale (lamivudină și raltegravir). Pentru instrucțiuni referitoare la doze, vă rugăm să consultați RCP-ul componentelor individuale ale DUTREBIS. Deoarece nu se cunoaște gradul în care DUTREBIS poate fi dializabil, trebuie evitată administrarea înaintea unei ședințe de dializă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării lamivudinei și raltegravirului la pacienții cu afecțiuni hepatice subiacente severe. De aceea, DUTREBIS trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

DUTREBIS nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 6 ani. Administrarea la copii cu vârsta sub 6 ani și la cei cu greutate corporală mai mică de 30 kg necesită ajustarea dozelor componentelor individuale ale DUTREBIS în funcție de greutate. Pentru instrucțiuni referitoare la doze, vă rugăm să consultați RCP-ul componentelor individuale ale DUTREBIS. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Administrare orală.

DUTREBIS comprimate poate fi administrat cu sau fără alimente.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a le sfărâma sau mesteca.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu este recomandată utilizarea de DUTREBIS ca monoterapie.

Depresie

La utilizarea raltegravirului a fost raportată depresia, inclusiv ideatie și comportamente suicidare, mai ales la pacienții cu antecedente de depresie sau boală psihică. Administrarea DUTREBIS trebuie făcută cu precauție la pacienții cu antecedente de depresie sau boală psihică.

Insuficiență renală

DUTREBIS nu trebuie administrat la pacienți cu un clearance al creatininei < 50 ml/minut. Funcția renală trebuie monitorizată la pacienții care prezintă probabilitate mai mare ca funcția renală să fie diminuată. În cazul în care clearance-ul creatininei scade la < 50 ml/minut, DUTREBIS trebuie înlocuit cu o schemă de tratament conținând componentele individuale (lamivudină și raltegravir).

(vezi pct. 4.2). Pentru instrucțiuni referitoare la doze, vă rugăm să consultați RCP-ul componentelor individuale ale DUTREBIS.

Infecții oportuniste

Pacienții care primesc lamivudină sau orice alt TAR pot continua să dezvolte infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV și, de aceea, trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a medicilor cu experiență în tratarea pacienților cu afecțiuni asociate infecției cu HIV.

Transmiterea HIV

Pacienții trebuie informați că tratamentul actual antiretroviral nu vindecă infecția HIV și nu s-a demonstrat că previne riscul transmiterii HIV la alte persoane prin contaminare cu sânge. Cu toate că s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Eșec al răspunsului virusologic și dezvoltarea rezistenței

În ansamblu, a fost observată o variabilitate considerabilă a farmacocineticii raltegravirului atât între subiecți diferiți, cât și la nivelul aceluiași subiect (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Raltegravirul are o barieră genetică de rezistență relativ scăzută. De aceea, ori când este posibil, DUTREBIS trebuie administrat cu un alt TAR activ pentru a reduce la minimum potențialul de eșec al răspunsului virusologic și de dezvoltare a rezistenței (vezi pct. 5.1).

Pancreatită

La administrarea lamivudinei au apărut rar cazuri de pancreatită. Cu toate acestea, nu este clar dacă aceste cazuri s-au datorat TAR sau bolii HIV subiacente. Tratamentul cu DUTREBIS trebuie întrerupt imediat dacă apar semne clinice, simptome sau modificări ale testelor de laborator sugestive pentru diagnosticul de pancreatită.

Acidoză lactică

În timpul utilizării inhibitorilor nucleozidici de revers transcriptază (INRT), cum este lamivudina, a fost raportată acidoza lactică, asociată de regulă cu hepatomegalie și steatoză hepatică. Simptomele inițiale (hiperlactacidemia simptomatică) includ simptome digestive benigne (greață, vărsături și dureri abdominale), stare de rău general nespecifică, pierderea apetitului alimentar, scădere în greutate, simptome respiratorii (respirație accelerată și/sau profundă) sau simptome neurologice (inclusiv slăbiciune motorie).

Acidoza lactică are o mortalitate crescută și se poate asocia cu pancreatită, insuficiență hepatică sau insuficiență renală.

În general, acidoza lactică a apărut după câteva sau mai multe luni de tratament.

Tratamentul cu INRT trebuie întrerupt în cazul apariției hiperlactacidemiei simptomatice și a acidozei metabolice/lactice, a hepatomegaliei progresive sau creșterii rapide a concentrațiilor plasmatice ale aminotransferazelor.

Este necesară precauție în cazul administrării de INRT la orice pacient (în special femei obeze) cu hepatomegalie, hepatită sau cu alți factori de risc cunoscuți pentru boli hepatice și steatoză hepatică (inclusiv anumite medicamente și alcool). Pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic C aflați în tratament cu alfa interferon și ribavirină pot constitui o categorie cu risc special.

Pacienții cu risc crescut trebuie monitorizați atent.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor de DUTREBIS la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării lamivudinei și raltegravirului la

pacienți cu afecțiuni hepatice subiacente severe. De aceea, DUTREBIS trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă incluzând hepatita cronică prezintă o frecvență crescută de tulburări ale funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) și trebuie monitorizați corespunzător practicii standard. În cazul în care există dovezi pentru agravarea bolii hepatice la acești pacienți, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Pacienți cu HIV și infecție concomitentă cu virusul hepatitic B sau C

Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu TAR prezintă un risc crescut pentru reacții adverse hepatice severe și cu potențial letal. Medicii trebuie să consulte ghidurile curente de tratament ale infecției cu HIV pentru conduita terapeutică optimă a infecției cu HIV, la pacienții cu infecție concomitentă cu VHB. În cazul unui tratament antiviral concomitent pentru hepatită de tip B sau C, vă rugăm să consultați, de asemenea, informațiile relevante despre aceste medicamente. Dacă administrarea DUTREBIS este întreruptă la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B, se recomandă monitorizarea periodică a testelor funcționale hepatice și a markerilor de replicare a VHB, deoarece întreruperea lamivudinei poate duce la o exacerbare acută a hepatitei.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală cauzată de HIV în stadiu avansat și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Lipodistrofie

La pacienții cu HIV, TARC a fost asociată cu redistribuția țesutului adipos (lipodistrofie). Consecințele pe termen lung ale acestor evenimente nu sunt cunoscute în prezent. Mecanismul este incomplet cunoscut. S-a emis ipoteza existenței unei conexiuni între lipomatoza viscerală și inhibitorii de protează (IP) și între lipoatrofie și INRT. Un risc mai mare de lipodistrofie a fost asociat cu factori individuali, cum este vârsta înaintată și cu factori legați de medicament, cum sunt durata mai mare a TAR și tulburările metabolice asociate. Examinarea clinică trebuie să cuprindă evaluarea semnelor fizice de redistribuție a țesutului adipos. Se impune evaluarea atentă a valorilor lipidelor serice și ale glicemiei, determinate în condiții de repaus alimentar. Tulburările lipidice trebuie tratate în funcție de necesitățile clinice (vezi pct. 4.8).

Sindrom de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul instituirii tratamentului antiretroviral combinat (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști, determinând stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod caracteristic, astfel de reacții s-au observat în decursul primelor săptămâni sau luni de la inițierea TAR. Exemple relevante sunt retinită determinată de cytomegalovirus, infecții generalizate și/sau localizate determinate de mycobacterium și pneumonie determinată de *Pneumocystis carinii*. Orice simptom inflamatoriu trebuie evaluat și trebuie instituit tratament atunci când este necesar. De asemenea, în timpul reactivării imune, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum este boala Graves); cu toate acestea, timpul raportat până la momentul debutului este variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Disfuncție mitocondrială

S-a demonstrat că inhibitorii nucleozidici și nucleotidici de revers transcriptază au determinat *in vitro* și *in vivo* un grad variabil de leziuni mitocondriale. S-a raportat apariția disfuncției mitocondriale la copii HIV-negativi expuși *in utero* și/sau postnatal la inhibitori nucleozidici de revers transcriptază. Principalele reacții adverse raportate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie), tulburările metabolice (hiperlactacidemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente sunt deseori tranzitorii. Au fost raportate și unele tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, tulburări de comportament). În prezent, nu se cunoaște dacă tulburările neurologice sunt tranzitorii sau

permanente. Orice copil expus *in utero* la inhibitori nucleozidici și nucleotidici de revers transcriptază, chiar HIV-negativi, trebuie monitorizați clinic și prin teste de laborator și trebuie investigați complet pentru diagnosticarea posibilei disfuncții mitocondriale, în cazul prezenței de semne sau simptome relevante.

Miopatie și rabdomioliză

La administrarea de raltegravir s-au raportat cazuri de miopatie și rabdomioliză. DUTREBIS trebuie utilizat cu precauție la pacienții care au avut antecedente de miopatie sau rabdomioliză sau care prezintă orice risc predispozant incluzând utilizarea altor medicamente cunoscute ca fiind asociate cu aceste afecțiuni (vezi pct. 4.8).

Administrarea concomitentă a altor medicamente

DUTREBIS nu trebuie administrat concomitent cu niciun alt medicament care conține lamivudină, raltegravir sau cu medicamente care conțin emtricitabină.

Nu se recomandă asocierea de lamivudină și cladribină (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă a raltegravirului cu antiacide pe bază de aluminiu și magneziu a avut ca rezultat scăderea concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului. Administrarea DUTREBIS concomitent cu antiacide pe bază de aluminiu și/sau magneziu nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

DUTREBIS nu trebuie administrat concomitent cu rifampicină datorită scăderii concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului (vezi pct. 4.5); nu se cunoaște impactul asupra eficacității raltegravirului. Dacă administrarea rifampicinei nu poate fi evitată, DUTREBIS poate fi înlocuit cu o schemă de tratament conținând componentele individuale (lamivudină și raltegravir). Pentru instrucțiuni referitoare la doze, vă rugăm să consultați RCP-ul componentelor individuale ale DUTREBIS.

În plus, administrarea concomitentă a DUTREBIS cu alți inducitori puternici ai uridin difosfat glucuronoziltransferazei (UGT) 1A1 trebuie făcută, de asemenea, cu precauție.

Reacții cutanate și de hipersensibilitate severe

Au fost raportate reacții cutanate severe, care pot pune viața în pericol și reacții cutanate letale la pacienții care utilizează raltegravir, în majoritatea cazurilor concomitent cu alte medicamente asociate cu aceste reacții. Acestea includ cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. De asemenea, au fost raportate reacții de hipersensibilitate și care s-au manifestat prin erupție cutanată tranzitorie, simptome generale și, uneori, disfuncție de organ, incluzând insuficiență hepatică. Se întrerupe imediat tratamentul cu DUTREBIS și alte medicamente suspectate dacă apar semne sau simptome de reacții cutanate severe sau reacții de hipersensibilitate (incluzând, dar nelimitându-se la, erupție cutanată tranzitorie severă sau erupție cutanată tranzitorie însoțită de febră, stare generală de rău, fatigabilitate, dureri musculare sau articulare, vezicule, leziuni orale, conjunctivită, edem facial, hepatită, eozinofilie, angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică incluzând aminotransferazele hepatice și trebuie inițiat tratamentul corespunzător. Întârzierea opririi tratamentului cu DUTREBIS sau cu alte medicamente suspectate, după apariția erupției cutanate tranzitorii severe, poate avea ca rezultat o reacție care pune viața în pericol.

Erupție cutanată tranzitorie

Erupția cutanată tranzitorie a apărut mai frecvent la pacienți tratați anterior cărora li s-au administrat scheme de tratament conținând raltegravir + darunavir în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat raltegravir fără darunavir sau darunavir fără raltegravir (vezi pct. 4.8).

Lactoză

Comprimatele filmate de DUTREBIS conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece DUTREBIS conține lamivudină și raltegravir, orice interacțiune identificată în cazul utilizării acestor medicamente în monoterapie poate apărea și în cazul utilizării DUTREBIS. Studii de interacțiune cu aceste medicamente au fost efectuate doar la adulți.

Deoarece metabolizarea lamivudinei nu implică CYP3A, interacțiunile cu medicamentele metabolizate prin acest sistem (de exemplu IP) sunt puțin probabile.

Studiile *in vitro* indică faptul că raltegravirul nu este un substrat al enzimelor citocromului P450 (CYP), nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A, nu determină inducția CYP3A4 și nu inhibă transportul mediat de glicoproteina P. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca raltegravirul să influențeze farmacocinetica medicamentelor care reprezintă substraturi ale acestor enzime sau ale glicoproteinei P.

Lamivudina este eliminată în principal prin secreție renală activă prin intermediul sistemului de transport cationic organic. Trebuie luată în considerare posibilitatea interacțiunilor cu alte medicamente administrate concomitent, mai ales dacă principala cale de eliminare este reprezentată de secreția renală activă prin intermediul sistemului de transport cationic organic, ca de exemplu trimetoprimul. Alte medicamente (de exemplu ranitidină, cimetidină) sunt eliminate doar parțial prin acest mecanism și s-a demonstrat că nu interacționează cu lamivudina. PK^{R} (de exemplu didanozină, zidovudină) nu sunt eliminate prin acest mecanism și este puțin probabil să interacționeze cu lamivudina.

Pe baza studiilor *in vitro* și *in vivo*, raltegravirul este eliminat în principal prin metabolizare pe calea glucuronoconjugării mediate de UGT1A1.

Cu toate că studiile *in vitro* au indicat că raltegravirul nu este un inhibitor al UDP-glucuronoziltransferazelor (UGT) 1A1 și 2B7, un studiu clinic a sugerat că *in vivo* se poate produce o inhibare a UGT1A1 pe baza efectelor observate asupra glucuronoconjugării bilirubinei. Cu toate acestea, pare puțin probabil ca mărimea efectului să aibă ca rezultat interacțiuni medicamentoase importante clinic.

A fost observată o variabilitate considerabilă a farmacocineticii raltegravirului atât între subiecți diferiți, cât și la nivelul aceluiași subiect. Următoarele informații privind interacțiunea medicamentoasă se bazează pe valorile mediei geometrice; efectul pentru fiecare pacient nu poate fi prevăzut cu exactitate.

Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă cu DUTREBIS și etravirină, nu a existat nicio interacțiune medicamentoasă semnificativă clinic între raltegravir și etravirină, cu privire la raltegravir. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea asociată a acestor medicamente.

Administrarea de trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg a determinat creșterea expunerii la lamivudină cu 40%, din cauza trimetoprimului; sulfametoxazolul nu a prezentat interacțiuni. Cu toate acestea, dacă pacientul nu prezintă insuficiență renală, nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS (vezi pct. 4.2). Lamivudina nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii trimetoprimului sau a sulfametoxazolului. Când este necesară administrarea concomitentă de DUTREBIS, pacienții trebuie monitorizați clinic. Administrarea concomitentă a DUTREBIS cu cotrimoxazol în doze mari pentru tratamentul pneumoniei cu *Pneumocystis carinii* (PPC) și al toxoplasmozei trebuie evitată.

În cazul administrării concomitente de zidovudină și lamivudină a fost observată o creștere modestă (28%) a C_{max} a zidovudinei, cu toate acestea expunerea sistemică (ASC) nu a fost modificată semnificativ. Zidovudina nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii lamivudinei (vezi pct. 5.2).

In vitro, lamivudina inhibă fosforilarea intracelulară a cladribinei ducând la un risc potențial de pierdere a eficacității cladribinei în caz de asociere, în mediul clinic. Unele descoperiri clinice susțin,

de asemenea, o posibilă interacțiune între lamivudină și cladribină. De aceea, utilizarea concomitentă a DUTREBIS cu cladribina nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

În studii de interacțiune, raltegravirul nu a avut un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii următoarelor medicamente: etravirină, maraviroc, tenofovir, contraceptive hormonale, metadonă, midazolam sau boceprevir.

În unele studii, administrarea raltegravirului în asociere cu darunavir a avut ca rezultat o scădere modestă a concentrațiilor plasmatice de darunavir; mecanismul acestui efect nu este cunoscut. Cu toate acestea, efectul raltegravirului asupra concentrațiilor plasmatice de darunavir nu pare să fie semnificativ clinic.

DUTREBIS nu trebuie administrat concomitent cu rifampicină. Rifampicina reduce concentrațiile plasmatice ale raltegravirului; nu se cunoaște impactul asupra eficacității raltegravirului. Cu toate acestea, dacă este inevitabilă administrarea concomitentă cu rifampicină, DUTREBIS poate fi înlocuit cu o schemă de tratament conținând componentele individuale (lamivudină și raltegravir). Pentru instrucțiuni referitoare la doze, vă rugăm să consultați RCP-ul componentelor individuale ale DUTREBIS. Cunoscându-se faptul că raltegravir este metabolizat în principal pe calea UGT1A1, trebuie luate precauții și atunci când DUTREBIS se administrează concomitent cu alți inductori puternici ai UGT1A1. Nu se cunoaște impactul altor inductori puternici ai enzimelor de metabolizare a medicamentului, cum sunt fenitoina și fenobarbitalul, asupra UGT1A1. Inductori mai puțin puternici (de exemplu efavirenz, nevirapină, etravirină, rifabutină, glucocorticoizi, steroizi, pioglitazonă) pot fi utilizați împreună cu DUTREBIS.

Administrarea concomitentă a DUTREBIS cu medicamente cunoscute a fi inhibitori puternici ai UGT1A1 (de exemplu atazanavir) poate crește concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. Inhibitori mai puțin puternici ai UGT1A1 (de exemplu indinavir, saquinavir) pot crește, de asemenea, concentrațiile plasmatice ale raltegravirului, dar într-o măsură mică comparativ cu atazanavir. În plus, tenofovirul poate crește concentrațiile plasmatice ale raltegravirului, cu toate că mecanismul acestui efect nu este cunoscut (vezi Tabelul 1). În studii clinice, o proporție mare de pacienți a utilizat, în regimurile de fond optimizate, atazanavir și/sau tenofovir, ambele medicamente determinând creșteri ale concentrațiilor plasmatice de raltegravir. Profilul de siguranță observat la pacienții care au utilizat atazanavir și/sau tenofovir a fost în general similar profilului de siguranță observat la pacienții care nu au utilizat aceste medicamente. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS.

Administrarea concomitentă a DUTREBIS cu antiacide care conțin cationi metalici bivalenți poate reduce absorbția raltegravirului prin chelare, având ca rezultat o scădere a concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului. Administrarea unui antiacid pe bază de aluminiu și magneziu în decurs de 6 ore de la administrarea raltegravirului a scăzut semnificativ concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. De aceea, administrarea DUTREBIS concomitent cu antiacide pe bază de aluminiu și/sau magneziu nu este recomandată. Administrarea concomitentă a raltegravirului cu un antiacid pe bază de carbonat de calciu a scăzut concentrațiile plasmatice ale raltegravirului; cu toate acestea, această interacțiune nu este considerată semnificativă clinic. De aceea, la administrarea concomitentă a DUTREBIS cu antiacide care conțin carbonat de calciu nu este necesară ajustarea dozei.

Administrarea concomitentă a DUTREBIS cu alte medicamente care cresc pH-ul gastric (de exemplu omeprazol și famotidină) poate crește rata de absorbție a raltegravirului și poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice ale raltegravirului (vezi Tabelul 1). Profilurile de siguranță în subgrupul de pacienți din studiile de fază III cărora li s-au administrat inhibitori de pompă de protoni sau antagoniști H₂ au fost comparabile cu cele ale pacienților cărora nu li s-au administrat aceste antiacide. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS la administrarea în asociere cu inhibitori de pompă de protoni sau antagoniști H₂.

Interacțiunile între componentele DUTREBIS și medicamentele administrate concomitent sunt enumerate în Tabelul 1 de mai jos.

Tabel 1
Date de interacțiune farmacocinetică între componentele individuale ale DUTREBIS și alte medicamentele

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu DUTREBIS
ANTIRETROVIRALE		
<i>Inhibitori de protează (IP)</i>		
atazanavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 41% raltegravir C _{12 ore} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (inhibarea UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS.
atazanavir/ritonavir/lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	
tipranavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 24% raltegravir C _{12 ore} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS.
tipranavir/ritonavir/lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	
<i>Inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT)</i>		
efavirenz/raltegravir (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 26% raltegravir C _{12 ore} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS.
efavirenz/lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	
etravirină/raltegravir (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 10% raltegravir C _{12 ore} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (inducția UGT1A1) etravirină ASC ↑ 10% etravirină C _{12 ore} ↑ 17% etravirină C _{max} ↑ 4%	Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS sau de etravirină.
etravirină/DUTREBIS (DUTREBIS lamivudină 150 mg/raltegravir 300 mg)	raltegravir ASC ↑ 8% raltegravir C _{max} ↑ 20% raltegravir C _{12 ore} ↓ 14%	
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază (INRT)</i>		
emtricitabină	Interacțiunea medicamentoasă nu a fost studiată.	Nu este recomandată administrarea DUTREBIS în asociere cu medicamente care conțin emtricitabină, deoarece atât lamivudina (în DUTREBIS) cât și emtricitabina sunt analogi de citidină (adică risc de interacțiuni intracelulare, vezi pct. 4.4).

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu DUTREBIS
tenofovir/raltegravir (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 49% raltegravir C _{12 ore} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (mecanism de interacțiune necunoscut) tenofovir ASC ↓ 10% tenofovir C _{24ore} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS sau de fumarat de tenofovir disoproxil.
tenofovir/lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	
zidovudină/lamivudină	lamivudină FC ↔ zidovudină C _{max} ↑ 28% zidovudină ASC ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS sau de zidovudină.
zidovudină/raltegravir	Interacțiunea nu a fost studiată	
cladribină/raltegravir	Interacțiunea nu a fost studiată	Nu este recomandată utilizarea concomitentă a DUTREBIS cu cladribină.
cladribină/lamivudină	Interacțiune posibilă între lamivudină și cladribină datorită inhibării fosforilării intracelulare a cladribinei de către lamivudină.	
Inhibitori CCR5		
maraviroc/raltegravir (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 37% raltegravir C _{12 ore} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mecanism de interacțiune necunoscut) maraviroc ASC ↓ 14% maraviroc C _{12 ore} ↓ 10% maraviroc C _{max} ↓ 21%	Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS sau de maraviroc.
maraviroc/lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	
ANTIVIRALE VHC		
Inhibitori de protează NS3/4A (IP)		
boceprevir/raltegravir (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↑ 4% raltegravir C _{12 ore} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% boceprevir ASC ↓ 2% boceprevir C _{8ore} ↓ 26% boceprevir C _{max} ↓ 4% (mecanism de interacțiune necunoscut)	Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS sau de boceprevir.
boceprevir/lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu DUTREBIS
ANTIMICROBIENE		
<i>Antimicobacteriene</i>		
rifampicină/raltegravir (raltegravir 400 mg doză unică)	raltegravir ASC ↓ 40% raltegravir C _{12 ore} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (inducția UGT1A1)	Nu este recomandată administrarea concomitentă a rifampicinei cu DUTREBIS. Dacă este inevitabilă administrarea concomitentă cu rifampicină, DUTREBIS poate fi înlocuit cu o schemă de tratament conținând componentele individuale (lamivudină și raltegravir). Pentru instrucțiuni referitoare la doze, vă rugăm să consultați RCP-ul componentelor individuale ale DUTREBIS (vezi pct. 4.4).
rifampicină/lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	
trimetoprim/sulfametoxazol/raltegravir	Interacțiunea nu a fost studiată	
trimetoprim/sulfametoxazol/lamivudină	lamivudină ASC ↑ 40% trimetoprim FC → sulfametoxazol FC ↔	
		Dacă pacientul nu prezintă insuficiență renală, nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS sau de trimetoprim/sulfametoxazol (vezi pct. 4.2). Administrarea concomitentă a DUTREBIS cu cotrimoxazol în doze mari pentru tratamentul pneumoniei cu <i>Pneumocystis carinii</i> (PPC) și al toxoplasmozei trebuie evitată.
SEDATIVE		
midazolam/raltegravir (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	midazolam ASC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS sau de midazolam.
midazolam/lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	Aceste rezultate indică faptul că raltegravirul nu este un inductor sau un inhibitor al CYP3A4 și, astfel, nu este de așteptat ca raltegravirul să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu DUTREBIS
ANTIACIDE CATIONI METALICI		
antiacid hidroxid de aluminiu și magneziu/raltegravir (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 49% raltegravir C _{12 ore} ↓ 63% raltegravir C _{max} ↓ 44% <u>2 ore înainte de raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 51% raltegravir C _{12 ore} ↓ 56% raltegravir C _{max} ↓ 51% <u>2 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 30% raltegravir C _{12 ore} ↓ 57% raltegravir C _{max} ↓ 24% <u>6 ore înainte de raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 13% raltegravir C _{12 ore} ↓ 50% raltegravir C _{max} ↓ 10% <u>6 ore după raltegravir</u> raltegravir ASC ↓ 11% raltegravir C _{12 ore} ↓ 49% raltegravir C _{max} ↓ 10% (chelarea cationilor metalici)	Antiacidele care conțin aluminiu și magneziu scad concentrațiile plasmatice ale raltegravirului. Nu este recomandată administrarea concomitentă a DUTREBIS cu antiacide care conțin aluminiu și/sau magneziu.
antiacid hidroxid de aluminiu și magneziu/lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	
antiacid carbonat de calciu/raltegravir (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	raltegravir ASC ↓ 55% raltegravir C _{12 ore} ↓ 32% raltegravir C _{max} ↓ 52% (chelarea cationilor metalici)	
antiacid carbonat de calciu/lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H2 ȘI INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI		
omeprazol/raltegravir (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 37% raltegravir C _{12 ore} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (solubilitate crescută)	Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS.
omeprazol/lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	
famotidină/raltegravir (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 44% raltegravir C _{12 ore} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (solubilitate crescută)	Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS.
famotidină/lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni (mecanism, dacă este cunoscut)	Recomandări privind administrarea concomitentă cu DUTREBIS
CONTRACEPTIVE HORMONALE		
Etinilestradiol Norelgestromin/raltegravir (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	Etinilestradiol ASC ↓ 2% Etinilestradiol C _{max} ↑ 6% Norelgestromin ASC ↑ 14% Norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS sau de contraceptive hormonale (pe bază de estrogen și/sau progesteron).
Etinilestradiol Norelgestromin/lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	
ANALGEZICE OPIOIDE		
metadonă/raltegravir (raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi)	metadonă ASC ↔ metadonă C _{max} ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS sau de metadonă.
metadonă/lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

DUTREBIS nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Nu există date adecvate privind utilizarea raltegravirului la femeile gravide; cu toate acestea, un număr mare de date privind femeile gravide cărora li s-a administrat lamivudină (mai mult de 1000 de expuneri) nu au indicat efecte toxice malformative. Studiile la animale efectuate cu raltegravir au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Pentru pacientele infectate concomitent cu virusul hepatic cărora li se administrează DUTREBIS și care ulterior rămân gravide, trebuie luată în considerare posibilitatea recurenței hepatitei la întreruperea tratamentului cu DUTREBIS.

Disfuncția mitocondrială

S-a demonstrat că inhibitorii nucleozidici și nucleotidici de revers transcriptază au determinat *in vitro* și *in vivo* un grad variabil de leziuni mitocondriale. S-a raportat apariția disfuncției mitocondriale la copiii expuși *in utero* și/sau postnatal la inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (vezi pct. 4.4).

Registrul de sarcină pentru tratamentul antiretroviral

Pentru monitorizarea rezultatelor materno-fetale la pacientele gravide cărora li s-a administrat din neatenție DUTREBIS, a fost elaborat un Registru de Sarcină pentru Tratamentul Antiretroviral. Medicii sunt încurajați să raporteze pacientele în acest registru.

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea la gravide a medicamentelor antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV și, în consecință, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a HIV la nou-născut, trebuie luate în considerare datele din studiile la animale, precum și experiența clinică la gravide, cu scopul de a caracteriza siguranța pentru făt.

Alăptarea

Alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu DUTREBIS. Ca regulă generală, se recomandă ca mamele infectate cu HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

După administrarea pe cale orală, lamivudina a fost eliminată în laptele matern în concentrații similare celor plasmatice.

Nu se cunoaște dacă raltegravirul este excretat în laptele uman. Cu toate acestea, raltegravirul este excretat în laptele femelelor de șobolan. La șobolan, la o doză maternă de 600 mg/kg și zi,

concentrațiile medii ale substanței active în lapte au fost de aproximativ 3 ori mai mari decât în plasma maternă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul DUTREBIS asupra fertilității. Nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la masculii și femelele de șobolan la doze de raltegravir de până la 600 mg/kg și zi care au determinat expuneri de 3 ori peste expunerea la doza recomandată la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La unii pacienți au fost raportate amețeli în timpul tratamentului cu scheme de tratament conținând raltegravir, care poate influența capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Studiile clinice la pacienți nu au fost efectuate în mod specific cu DUTREBIS. Profilul de siguranță al DUTREBIS se bazează pe datele de siguranță de la componentele individuale ale DUTREBIS (lamivudină și raltegravir).

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu lamivudină sunt cefalee, greață, stare generală de rău, fatigabilitate, semne și simptome nazale, diaree și tuse. Cele mai frecvent raportate reacții adverse în timpul tratamentului cu raltegravir au fost cefaleea și greața.

În timpul utilizării de analogi nucleozidici au fost raportate cazuri de acidoză lactică, uneori letale, asociate de obicei cu hepatomegalie severă și steatoză hepatică (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați anterior și la cei netratați anterior, la care s-a inițiat tratament cu raltegravir în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, au fost raportate neoplazii. Tipurile și frecvențele neoplaziilor specifice au fost cele anticipate pentru populația cu imunodeficiență severă. În aceste studii, riscul dezvoltării neoplaziei a fost similar în grupurile la care s-a administrat raltegravir și în grupurile la care s-au administrat comparatori.

La subiecții tratați cu raltegravir au fost observate modificări de laborator de gradul 2-4 ale valorilor creatinkinazei. Au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. DUTREBIS trebuie utilizat cu precauție la pacienții care au avut miopatie sau rabdomioliză în antecedente sau care prezintă orice risc predispozant, inclusiv administrarea altor medicamente cunoscute ca fiind asociate cu aceste afecțiuni (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu infecție HIV, TARC a fost asociată cu redistribuția țesutului adipos (lipodistrofie), inclusiv dispariția țesutului adipos subcutanat periferic și facial, creșterea adipozității intra-abdominale și viscerală, hipertrofia mamară și acumularea de țesut adipos la nivel cervico-dorsal (ceafă de bizon).

TARC a fost asociată cu anomalii metabolice cum sunt hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, rezistența la insulină, hiperglicemia și hiperlactacidemia (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la TARC. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu infecție HIV cu deficiență imună severă la momentul inițierii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, în timpul reactivării imune a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum este boala Graves); cu toate acestea, timpul raportat până la momentul debutului este variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul tratamentului cu lamivudină și/sau raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR) pentru infecția HIV.

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și în experiența după punerea pe piață sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Lamivudină și/sau raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)*
Infecții și infestări	mai puțin frecvente	herpes genital, foliculită, gastroenterită, herpes simplex, infecții cu virus herpetic, herpes zoster, gripă, abcese ale ganglionilor limfatici, molluscum contagiosum, rinofaringită, infecții ale tractului respirator superior
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	mai puțin frecvente	papilom cutanat
Tulburări hematologice și limfatice	mai puțin frecvente	anemie feriprivă, dureri la nivelul ganglionilor limfatici, limfadenopatie, neutropenie și anemie (ambele ocazional severe), trombocitopenie
	foarte rare	aplazia pură a seriei eritrocitare
Tulburări ale sistemului imunitar	mai puțin frecvente	sindrom de reconstituire imună, hipersensibilitate la medicament, hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	frecvente	scăderea apetitului alimentar
	mai puțin frecvente	cașeerie, diabet zaharat, dislipidemie, hipercolesterolemie, hiperglicemie, hiperlipidemie, hiperfagie, creșterea apetitului alimentar, polidipsie, tulburări ale țesutului adipos
Tulburări psihice	frecvente	vise neobișnuite, insomnie, coșmaruri, comportament neobișnuit, depresie
	mai puțin frecvente	tulburări mentale, tentativă de suicid, anxietate, stare confuzională, stare depresivă, depresie majoră, insomnie mediană, dispoziție alterată, atac de panică, tulburări de somn, ideatie suicidară, comportament suicidar (mai ales la pacienții cu boală psihică pre-existentă în antecedente)
Tulburări ale sistemului nervos	frecvente	amețeli, cefalee, hiperactivitate psihomotorie
	mai puțin frecvente	amnezie, sindrom de tunel carpian, tulburări cognitive, tulburări de atenție, amețală posturală, disgeuzie, hipersomnie, hipoestezie, letargie, tulburări de memorie, migrenă, neuropatie periferică, parestezie, somnolență, cefalee de tensiune, tremor, somn de slabă calitate
Tulburări oculare	mai puțin frecvente	tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	frecvente	vertij
	mai puțin frecvente	tinitus
Tulburări cardiace	mai puțin frecvente	palpitații, bradicardie sinusală, extrasistole ventriculare
Tulburări vasculare	mai puțin frecvente	bufeuri, hipertensiune arterială

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Lamivudină și/sau raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	frecvente	tuse, congestie nazală
	mai puțin frecvente	disfonie, epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	frecvente	distensie abdominală, diaree, flatulență, greață, vărsături, dispepsie, dureri sau crampe abdominale
	mai puțin frecvente	gastrită, disconfort abdominal, dureri în etajul abdominal superior, sensibilitate abdominală, disconfort anorectal, constipație, xerostomie, disconfort epigastric, duodenită erozivă, eructație, boală de reflux gastroesofagian, gingivită, glosită, odinofagie, pancreatită, ulcer peptic, hemoragie rectală
Tulburări hepatobiliare	mai puțin frecvente	hepatită, steatoză hepatică, hepatită alcoolică, insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	frecvente	erupție cutanată tranzitorie, alopecie
	mai puțin frecvente	acnee, dermatită acneiformă, tegument uscat, eritem, emaciare facială, hiperhidroză, lipoatrofie, lipodistrofie dobândită, lipohipertrofie, transpirații nocturne, prurigo, prurit, prurit generalizat, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, leziuni cutanate, urticarie, xerodermie, sindrom Stevens Johnson, erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
	rare	angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	frecvente	artralgie, tulburări musculare
	mai puțin frecvente	artrită, dorsalgii, dureri în flanc, dureri musculo-scheletice, mialgie, dureri la nivelul gâtului, osteopenie, dureri în extremități, tendinită, rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	mai puțin frecvente	insuficiență renală, nefrită, nefrolitază, nicturie, chist renal, insuficiență renală, nefrită tubulointerstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului	mai puțin frecvente	disfuncție erectilă, ginecomastie, simptome asociate menopauzei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	frecvente	astenie, fatigabilitate, stare generală de rău, pirexie
	mai puțin frecvente	disconfort toracic, frisoane, edem facial, acumulare de țesut adipos, senzație de nervozitate, formațiuni submandibulară, edem periferic, dureri
Investigații diagnostice	frecvente	limfocite atipice, valori crescute ale enzimelor hepatice (ASAT, ALAT), valori crescute ale trigliceridelor sanguine, valori crescute ale lipazei, valori crescute ale amilazei pancreatice sanguine

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Lamivudină și/sau raltegravir (în monoterapie sau în asociere cu alte TAR)*
	mai puțin frecvente	scăderea numărului absolut de neutrofile, valori crescute ale fosfatazei alcaline, valori scăzute ale albuminei sanguine, valori crescute ale amilazei sanguine, valori crescute ale bilirubinei sanguine, creșterea colesterolemiei, valori crescute ale creatininei sanguine, creșterea valorilor glicemiei, valori crescute ale azotului ureic sanguin, valori crescute ale creatinfosfokinazei, creșterea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar, glucozurie, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate mare, creșterea raportului normalizat internațional, valori crescute ale lipoproteinelor cu densitate mică, scăderea numărului de trombocite, hematurie, creșterea circumferinței taliei, creștere ponderală, scăderea numărului de leucocite
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	mai puțin frecvente	supradozaj accidental
*Datele privind reacția adversă au fost colectate pe baza fiecărei componente individuale a DUTREBIS.		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pentru fiecare dintre următoarele reacții adverse clinice raportate, pentru raltegravir a existat cel puțin o apariție gravă: herpes genital, anemie, sindrom de reconstituire imună, depresie, tulburări mentale, tentativă de suicid, gastrită, hepatită, insuficiență renală, supradozaj accidental.

În studii clinice la pacienții tratați anterior cărora li s-a administrat raltegravir, erupția cutanată tranzitorie, indiferent de cauzalitate, a fost observată mai frecvent în cazul schemelor de tratament conținând raltegravir și darunavir, comparativ cu cele conținând raltegravir fără darunavir sau darunavir fără raltegravir. Erupția cutanată tranzitorie, considerată de investigator ca având legătură cu medicamentul administrat, a apărut cu frecvențe similare. Ratele ajustate la expunere ale erupției cutanate tranzitorii (bazate pe cauzalitate) au fost 10,9, 4,2 și respectiv 3,8 la 100 pacienți-ani (PYR), iar pentru erupția cutanată tranzitorie având legătură cu medicamentul administrat au fost 2,4, 1,1 și respectiv 2,3 la 100 PYR. Erupțiile cutanate tranzitorii observate în studiile clinice au fost ușoare până la moderate ca severitate și nu au avut ca rezultat întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Pacienți infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C

În studiile de fază III cu raltegravir a fost permisă înrolarea pacienților tratați anterior (N = 114/699 sau 16%; VHB = 6%, VHC = 9%, VHB + VHC = 1%) și a pacienților netratați anterior (N = 34/563 sau 6%; VHB = 4%, VHC = 2%, VHB + VHC = 0,2%), având infecție cronică (dar nu acută) activă concomitentă cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C, cu condiția ca valorile inițiale ale testelor funcției hepatice să nu depășească cu mai mult de 5 ori limita superioară a valorilor normale. În general, profilul de siguranță al raltegravirului la pacienții infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C a fost similar cu cel înregistrat la pacienții fără infecție cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C, deși ratele de abatere de la valoarea normală ale ASAT și ALAT au fost ceva mai mari în subgrupul infectat concomitent cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C pentru ambele grupuri de tratament. La 96 săptămâni, la pacienții tratați anterior, modificările de laborator de gradul 2 sau mai mare reprezentând o agravare a valorilor inițiale ale ASAT, ALAT sau bilirubinei totale s-au înregistrat la 29%, 34% și respectiv 13% dintre subiecții infectați concomitent tratați cu raltegravir comparativ cu 11%, 10% și 9% dintre toți ceilalți subiecți tratați cu raltegravir. La 240 săptămâni, la pacienții netratați anterior, modificările de laborator de gradul 2 sau mai mare reprezentând o agravare a valorilor inițiale ale ASAT, ALAT sau bilirubinei totale s-au înregistrat la 22%, 44% și respectiv 17% dintre subiecții infectați concomitent tratați cu raltegravir comparativ cu 13%, 13% și 5% dintre toți ceilalți subiecți tratați cu raltegravir.

Următoarele reacții adverse au fost identificate prin intermediul supravegherii după punerea pe piață a raltegravirului: trombocitopenie, ideeație suicidală, comportament suicidal (mai ales la pacienții cu boală psihică pre-existentă în antecedente), insuficiență hepatică, sindrom Stevens Johnson, erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), rabdomioliză.

Copii și adolescenți

DUTREBIS nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 6 ani sau la pacienți cu greutate corporală mai mică de 30 kg datorită cerințelor de dozare în funcție de greutate la această populație de pacienți (vezi pct. 5.2).

Raltegravirul a fost studiat la 126 copii și adolescenți tratați anterior infectați cu HIV-1 cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în studiul IMPAACT P1066 (vezi pct. 5.1 și 5.2). La 96 dintre cei 126 pacienți s-a administrat doza recomandată de raltegravir.

La acești 96 copii și adolescenți, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse legate de medicament până la săptămâna 48 au fost comparabile cu cele observate la adulți.

Un pacient a prezentat reacții adverse clinice legate de medicament cum sunt hiperactivitate psihomotorie de gradul 3, comportament neobișnuit și insomnie; un pacient a prezentat o erupție cutanată tranzitorie alergică gravă de gradul 2 legată de medicament.

Un pacient a prezentat rezultate anormale ale testelor de laborator datorate medicamentului, de gradul 4 pentru ASAT și de gradul 3 pentru ALAT, care au fost considerate grave.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#)

4.9 Supradozaj

Administrarea de lamivudină în doze foarte mari în studii de fază acută la animale nu a dus la manifestări de toxicitate la nivelul nici unui organ. Datele disponibile privind consecințele ingestiei acute de supradoze la om sunt limitate. Nu s-au înregistrat decese și pacienții și-au revenit. Nu au fost identificate semne sau simptome specifice după supradozaj.

În caz de supradozaj se recomandă utilizarea măsurilor suportive standard cum sunt îndepărtarea medicamentului neabsorbit din tractul gastro-intestinal, instituirea monitorizării clinice (inclusiv efectuarea unei electrocardiografe) și, dacă este necesar, instituirea tratamentului suportiv.

Deoarece lamivudina este eliminată prin dializă, hemodializa continuă poate fi utilizată în tratamentul supradozajului, cu toate că acest lucru nu a fost studiat.

Nu sunt disponibile informații specifice referitoare la tratamentul supradozajului cu raltegravir.

Trebuie luat în considerare faptul că raltegravirul este disponibil pentru utilizare clinică sub formă de sare de potasiu. Nu se cunoaște măsura în care raltegravirul poate fi dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic; antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR16

Mecanism de acțiune

Lamivudina este un inhibitor nucleozidic de revers transcriptază (INRT) care acționează împotriva virusului imunodeficienței umane (HIV) și a virusului hepatitic B (VHB).

Raltegravirul este un inhibitor al transferului catenar al integraziei, activ împotriva Virusului Imunodeficienței Umane (HIV-1).

Activitatea antivirală *in vitro*

Datele *in vitro* tind să sugereze faptul că o continuare a schemei de tratament antiretroviral cu lamivudină, în ciuda apariției mutației M184V, ar putea determina o activitate antiretrovirală reziduală (probabil datorată condiției virale compromise). Semnificația clinică a acestor observații nu este stabilită.

Raltegravirul la concentrații de 31 ± 20 nM a determinat inhibarea în proporție de 95% (II_{95}) a replicării HIV-1 (comparativ cu o cultură netratată, infectată viral) în culturile celulare de limfocite T umane infectate cu varianta H9IIB a liniei celulare adaptate a HIV-1. În plus, raltegravirul a inhibat replicarea virală în culturi de celule mononucleare sanguine periferice umane, activate de mitogeni, infectate cu diverse tulpini primare izolate clinic ale HIV-1, inclusiv tulpini izolate din 5 subtipuri non-B și tulpini izolate rezistente la inhibitori de reverstrascriptază și inhibitori de protează. Într-un test pe un singur ciclu de infecție, raltegravirul a inhibat infectarea cu 23 tulpini izolate ale HIV, reprezentând 5 subtipuri non-B și 5 forme recombinante circulante, cu valori ale II_{50} cuprinse între 5 și 12 nM.

Rezistență

Rezistența HIV-1 la lamivudină implică înlocuirea unui aminoacid la nivelul M184V, în apropierea situsului activ al revers transcriptazei virale (RT). Această mutație apare atât *in vitro* cât și la pacienții cu infecție cu HIV-1 tratați cu tratament antiretroviral care conține lamivudină. Mutantele M184V prezintă o sensibilitate mult scăzută la lamivudină și o capacitate de replicare virală redusă *in vitro*. Studiile *in vitro* indică faptul că tulpinile virale rezistente la zidovudină pot deveni sensibile la zidovudină dacă dobândesc în același timp rezistență la lamivudină. Cu toate acestea, semnificația clinică a acestor observații nu este încă bine stabilită.

Rezistența încrucișată dată de M184V RT este limitată pentru medicamentele antiretrovirale la clasa inhibitorilor nucleozidici. Zidovudina și stavudina își păstrează acțiunea antiretrovirală împotriva HIV-1 rezistent la lamivudină. Abacavir își păstrează acțiunea antiretrovirală împotriva HIV-1 rezistent la lamivudină care prezintă doar mutația M184V. Mutanta M184V RT prezintă o scădere de < 4 ori a sensibilității la didanozină; semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută. Testarea sensibilității *in vitro* nu a fost standardizată și rezultatele pot fi variabile în funcție de factorii metodologici.

In vitro, lamivudină prezintă citotoxicitate scăzută pentru limfocitele din sângele periferic, liniile celulare stabile de limfocite și monocite-macrofage și pentru diverse celule progenitoare de la nivelul măduvei osoase.

Cele mai multe virusuri izolate de la pacienții la care tratamentul cu raltegravir a eșuat au prezentat un nivel ridicat al rezistenței la raltegravir, determinată de apariția a două sau mai multe mutații. Cele mai multe au prezentat o mutație specifică la nivelul aminoacidului 155 (N155 modificat la H), aminoacidului 148 (Q148 modificat la H, K sau R) sau aminoacidului 143 (Y143 modificat la H, C sau R) împreună cu una sau mai multe mutații suplimentare la nivelul integraziei (de exemplu L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutațiile specifice scad sensibilitatea virală la raltegravir, iar adăugarea altor mutații determină o scădere suplimentară a sensibilității la raltegravir. Factorii care au redus probabilitatea de dezvoltare a rezistenței au inclus încărcătura virală inițială mai mică și utilizarea altor medicamente antiretrovirale active. Mutațiile care determină rezistență la raltegravir conferă în general rezistență și la elvitegravir, un inhibitor al transferului catenar al integraziei. Mutațiile la nivelul aminoacidului 143 conferă o rezistență mai mare la raltegravir decât la elvitegravir și mutația E92Q conferă o rezistență mai mare la elvitegravir decât la raltegravir. Virusurile care prezintă o mutație la nivelul aminoacidului 148, împreună cu una sau mai

multe mutații rezistente la raltegravir, pot de asemenea să prezinte rezistență semnificativă clinic la dolutegravir.

Eficacitatea clinică cu lamivudină

În studii clinice, s-a demonstrat că lamivudina în asociere cu zidovudina reduc încărcarea virală cu HIV-1 și cresc numărul celulelor CD4. Datele cu privire la criteriile de evaluare clinică indică faptul că lamivudina în asociere cu zidovudina determină o reducere semnificativă a riscului de progresie a bolii și a mortalității.

Dovezile din cadrul studiilor clinice evidențiază faptul că lamivudina în asociere cu zidovudina întârzie apariția tulpinilor rezistente la zidovudină la pacienții care nu au mai primit anterior tratament antiretroviral.

Lamivudina a fost utilizată pe scară largă ca parte componentă a tratamentului antiretroviral combinat împreună cu alte medicamente antiretrovirale din aceeași clasă (INRT) sau din clase diferite (în inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază, inhibitori de integrază).

S-a demonstrat că tratamentul antiretroviral multiplu conținând și lamivudină este eficient la pacienții care nu au mai primit anterior tratament cu antiretrovirale, precum și la pacienții care sunt infectați cu virusuri ce conțin mutații M184V.

Relația dintre sensibilitatea *in vitro* a HIV la lamivudină și răspunsul clinic la tratamentul care conține lamivudină este încă în curs de investigare.

Nu a fost investigată în mod specific administrarea lamivudinei la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV și VHB

Eficacitatea clinică cu raltegravir

Dovada eficacității raltegravirului a fost bazată pe analiza datelor din săptămâna 96 din două studii clinice randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo (BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2, protocoale 018 și 019), la pacienți adulți infectați cu HIV-1 tratați anterior și pe analiza datelor din săptămâna 240 dintr-un studiu clinic randomizat, de tip dublu-orb, cu comparator activ (STARTMRK, protocol 021), la pacienți adulți infectați cu HIV-1 netratați anterior.

Pacienți adulți tratați anterior

BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2 (studii clinice multicentrice, randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo) au evaluat siguranța și activitatea antiretrovirală a raltegravirului în doză de 400 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo în asociere cu tratament de fond optimizat (OBT), la pacienți infectați cu HIV, cu vârsta de 16 ani sau peste, cu rezistență documentată la cel puțin 1 medicament din fiecare cele 3 clase (INRT, INNRT și IP) de tratamente antiretrovirale. Înainte de randomizare, OBT au fost selecționate de către investigator pe baza tratamentului anterior urmat de pacient, precum și a testării inițiale genotipice și fenotipice a rezistenței virale.

Datele demografice ale pacienților (sex, vârstă și rasă), precum și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi și cel la care s-a administrat placebo. Pacienții fuseseră tratați anterior cu o valoare mediană de 12 antiretrovirale, pentru o perioadă mediană de 10 ani. O valoare mediană de 4 TAR-uri a fost utilizată în OBT.

Rezultatele analizelor din săptămâna 48 și săptămâna 96

În Tabelul 2 sunt indicate rezultatele durabile ale analizei combinate (săptămâna 48 și săptămâna 96) obținute în studiile BENCHMRK 1 și BENCHMRK 2, pentru pacienții tratați cu doza recomandată de raltegravir 400 mg de două ori pe zi.

Tabel 2
Rezultatele de eficacitate în săptămânile 48 și 96

BENCHMRK 1 și 2 cumulate	48 săptămâni		96 săptămâni	
Parametrul	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procent ARN-HIV < 400 copii/ml (Î 95%)				
Toți pacienții [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 31)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
> 100000 copii/ml				
≤ 100000 copii/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Număr celule CD4	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
≤ 50 celule/mm ³				
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celule/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 și peste	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Procent ARN-HIV < 50 copii/ml (Î 95%)				
Toți pacienții [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
> 100000 copii/ml				
≤ 100000 copii/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Număr celule CD4	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
≤ 50 celule/mm ³				
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 celule/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
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 și peste	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Variația medie a numărului de celule CD4 (Î 95%), celule/mm³				
Toți pacienții [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
> 100000 copii/ml				
≤ 100000 copii/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Număr celule CD4	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
≤ 50 celule/mm ³				
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 celule/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Scor de sensibilitate (SSG) [§]				
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 și peste	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

BENCHMRK 1 și 2 cumulate	48 săptămâni		96 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Parametrul				

† Tratamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (II) asociat.

* În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virusologic au fost considerate începând cu procentul < 400 și 50 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virusologic modificările față de valorile inițiale.

§ Scorul de sensibilitate genotipică (SSG) a fost definit ca numărul total de antiretrovirale orale din cadrul tratamentului de fond optimizat (OBT) la care izolatul viral al unui pacient a prezentat sensibilitate genotipică, pe baza testului de rezistență genotipică. Utilizarea enfuvirtidei în OBT la pacienții netratați anterior cu enfuvirtidă a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBT. În mod similar, utilizarea darunavirului în OBT la pacienții netratați anterior cu darunavir a fost considerată ca administrare a unui medicament activ în OBT.

La administrarea raltegravirului s-au obținut răspunsuri virusologice (utilizând interpretarea tratament incomplet = eșec) cu valori ale ARN-HIV < 50 copii/ml la 61,7% din pacienți în săptămâna 16, la 62,1% în săptămâna 48 și la 57,0% în săptămâna 96. Unii pacienți au prezentat rebound viral între săptămâna 16 și săptămâna 96. Factorii asociați eșecului includ o încărcătură virală inițială mare și OBT care nu a inclus cel puțin un medicament puternic activ.

Trecerea la raltegravir

Studiile SWITCHMRK 1 & 2 (protocoale 032 & 033) au evaluat pacienți infectați cu HIV cărora li s-a administrat tratament supresiv (valorile de control ale ARN-HIV < 50 copii/ml; schemă de tratament stabilă > 3 luni) cu lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 comprimate de două ori pe zi plus cel puțin 2 inhibitori nucleozidici de revers transcriptază și i-au randomizat 1:1 pentru a continua lopinavir (+) ritonavir 2 comprimate de două ori pe zi (n=174 și respectiv n=178) sau pentru a înlocui lopinavir (+) ritonavir cu raltegravir 400 mg de două ori pe zi (n=174 și respectiv n=176). Nu au fost excluși pacienții cu antecedente de eșec al răspunsului virusologic și nu a fost limitat numărul de tratamente antiretrovirale anterioare.

Aceste studii au fost încheiate după analiza eficacității primare în săptămâna 24 deoarece nu au reușit să demonstreze non-inferioritatea raltegravirului față de lopinavir (+) ritonavir. În ambele studii, în săptămâna 24, a fost menținută o supresie a valorilor ARN HIV la mai puțin de 50 copii/ml la 84,4% pacienți din grupul tratat cu raltegravir, față de 90,6% pacienți din grupul tratat cu lopinavir (+) ritonavir (tratament incomplet = eșec). Vezi pct. 4.4 cu privire la necesitatea de a administra raltegravir împreună cu alte medicamente active.

Pacienți adulți netratați anterior

STARTMRK (studiu clinic multicentric, randomizat, de tip dublu-orb, cu comparator activ) a evaluat siguranța și activitatea antiretrovirală a raltegravirului în doză de 400 mg de două ori pe zi comparativ cu efavirenz 600 mg administrat la ora de culcare, în asociere cu emtricitabină (+) tenofovir, la pacienți infectați cu HIV netratați anterior cu valori ale ARN HIV > 5000 copii/ml. Randomizarea a fost stratificată prin controlul valorilor ARN HIV (≤ 50000 copii/ml; și > 50000 copii/ml) și prin statutul hepatitei B sau C (pozitiv sau negativ).

Datele demografice ale pacienților (sex, vârstă și rasă) și caracteristicile inițiale au fost comparabile între grupul la care s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi și grupul la care s-a administrat efavirenz 600 mg la ora de culcare.

Rezultatele analizelor din săptămâna 48 și săptămâna 240

Cu privire la criteriul principal final de eficacitate, proporția (%) de pacienți care au obținut valori ale ARN HIV < 50 copii/ml în săptămâna 48 a fost 241/280 (86,1%) în grupul la care s-a administrat raltegravir și 230/281 (81,9%) în grupul la care s-a administrat efavirenz. Diferența de tratament (raltegravir – efavirenz) a fost 4,2% cu un II 95% asociat de (-1,9, 10,3) stabilind că raltegravirul este non-inferior efavirenzului (valoarea p de non-inferioritate < 0,001). Diferența de tratament (raltegravir – efavirenz) din săptămâna 240 a fost 9,5% cu un II 95% asociat de (1,7, 17,3). Rezultatele

din săptămâna 48 și săptămâna 240 pentru pacienții tratați cu doza recomandată de raltegravir 400 mg de două ori pe zi, din studiul STARTMRK, sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabel 3
Rezultatele de eficacitate în săptămânile 48 și 240

Studiul STARTMRK	48 săptămâni		240 săptămâni	
	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 281)	Efavirenz 600 mg la ora de culcare (N = 282)	Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (N = 281)	Efavirenz 600 mg la ora de culcare (N = 282)
Procent ARN-HIV < 50 copii/ml (ÎI 95%)				
Toți pacienții [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
> 100000 copii/ml				
≤ 100000 copii/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Număr celule CD4				
≤ 50 celule/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	55 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 celule/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Subtip viral clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Non-clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Variația medie a numărului de celule CD4 (ÎI 95%), celule/mm³				
Toți pacienții [†]	185 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Caracteristici inițiale [‡]				
ARN-HIV	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
> 100000 copii/ml				
≤ 100000 copii/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Număr celule CD4				
≤ 50 celule/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 și ≤ 200 celule/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 celule/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Subtip viral clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Non-clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)
[†] Tratatamentul incomplet este considerat eșec: pacienții care au întrerupt prematur tratamentul au fost considerați ca eșec ulterior. Sunt raportate procentul de pacienți cu răspuns și intervalul de încredere 95% (ÎI) asociat. [‡] În ceea ce privește analiza în funcție de factorii de prognostic, eșecurile răspunsului virusologic au fost considerate începând cu procentul < 50 și 400 copii/ml. Pentru variațiile medii ale numărului celulelor CD4, au fost utilizate pentru considerarea eșecurilor răspunsului virusologic modificările față de valorile inițiale. Notă: Analiza se bazează pe toate datele disponibile. Raltegravir și efavirenz au fost administrate în asocieră cu emtricitabină (+) tenofovir.				

Copii și adolescenți

DUTREBIS nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 6 ani sau la pacienți cu greutate corporală mai mică de 30 kg datorită cerințelor de dozare în funcție de greutate la această populație de pacienți (vezi pct. 5.2).

IMPAACT P1066 este un studiu de fază I/II deschis multicentric efectuat pentru a evalua profilul farmacocinetic, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea raltegravirului la copiii infectați cu HIV. În acest studiu au fost înrolați 126 copii și adolescenți tratați anterior cu vârsta de 2 până la 18 ani. Pacienții au fost stratificați după vârstă, înrolând mai întâi adolescenți și apoi succesiv copii mai mici. Pacienților li s-a administrat fie comprimatul de 400 mg (celor cu vârsta de 6 până la 18 ani), fie comprimatul masticabil (celor cu vârsta de 2 până la mai puțin de 12 ani). Raltegravir a fost administrat împreună cu un tratament de fond optimizat.

Etapa inițială de stabilire a dozei a inclus evaluare farmacocinetică intensivă. Selecția dozei a fost bazată pe obținerea unei expuneri plasmatice la raltegravir și concentrații minime similare celor observate la adulți și pe siguranța acceptabilă pe termen scurt. După selecția dozei, au fost înrolați pacienți suplimentari pentru a evalua siguranța pe termen lung, tolerabilitatea și eficacitatea. La 96 dintre cei 126 pacienți li s-a administrat doza recomandată de raltegravir (vezi pct. 4.2).

Tabel 4
Caracteristicile inițiale și rezultatele de eficacitate în săptămânile 24 și 48 din studiul IMPAACT P1066 (vârsta de 2 până la 18 ani)

Parametrul	Populația tratată cu doza finală	
	N=96	
Date demografice		
Vârstă (ani), mediana [interval]	13 [2 – 18]	
Sex masculin	49%	
Rasă		
Caucasiană	34%	
Neagră	59%	
Caracteristici inițiale		
ARN HIV-1 plasmatic (log ₁₀ copii/ml), medie [interval]	4,3 [2,7 - 6]	
Număr celule CD4 (celule/mm ³), mediana [interval]	481 [0 – 2361]	
Procent CD4, mediana [interval]	23,3% [0 – 44]	
ARN HIV-1 > 100000 copii/ml	8%	
Categoria HIV B sau C conform CDC	59%	
Înainte de TAR în funcție de clasă		
INNRT	78%	
IP	83%	
	Săptămâna 24	Săptămâna 48
Răspuns		
Obținerea unei scăderi ≥ 1 log ₁₀ ARN HIV față de valoarea inițială sau < 400 copii/ml	72%	79%
Obținerea ARN HIV < 50 copii/ml	54%	57%
Creșterea numărului mediu de celule CD4 (%) față de valoarea inițială	119 celule/mm ³ (3,8%)	156 celule/mm ³ (4,6%)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Biodisponibilitatea comparativă a comprimatului de DUTREBIS conținând combinația în doză fixă (lamivudină 150 mg/raltegravir 300 mg) a fost evaluată în raport cu componentele individuale administrate concomitent (lamivudină 150 mg și raltegravir 400 mg) la 108 subiecți sănătoși. Lamivudina din comprimatul conținând combinația în doză fixă a fost bioechivalentă cu lamivudina (monoterapie) în urma administrării componentei individuale. Raltegravirul din comprimatul conținând combinația în doză fixă nu a fost bioechivalent în ceea ce privește C₁₂, cu toate acestea, pe baza modelului farmacocinetic/farmacodinamic (FC/FD), nu este de așteptat să apară diferențe

semnificative clinic ale nivelurilor de expunere la raltegravir în urma administrării comprimatului conținând combinația în doză fixă comparativ cu administrarea raltegravirului în monoterapie.

Absorbție

La administrarea DUTREBIS, raltegravirul este absorbit cu un T_{max} de aproximativ 1 oră în condiții de repaus alimentar. Acest lucru este ușor mai rapid decât formularea raltegravir poloxamer, care are un T_{max} de aproximativ 3 ore. Biodisponibilitatea componentei raltegravir din DUTREBIS în condiții de repaus alimentar este de aproximativ 60%, care este mai mare decât biodisponibilitatea raltegravirului din formularea raltegravir poloxamer și se ține cont de acest lucru pentru diferența dozelor de raltegravir. Distribuția, metabolizarea și eliminarea lamivudinei și raltegravir odată absorbite, sunt similare cu cele ale componentelor de referință administrate individual, așa cum este descris în paragrafele următoare.

Lamivudina este bine absorbită din tractul gastro-intestinal și biodisponibilitatea lamivudinei administrate oral la adulți este în mod normal între 80 și 85%. După administrarea pe cale orală timpul mediu (t_{max}) de atingere a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) este de aproximativ o oră. Pe baza datelor obținute dintr-un studiu la voluntari sănătoși, la doza terapeutică de 150 mg de două ori pe zi, valorile medii (CV) plasmatice ale C_{max} și C_{min} la starea de echilibru pentru lamivudină sunt de 1,2 μg/ml (24%) și respectiv 0,09 μg/ml (27%). Valoarea medie (CV) a ASC după un interval între administrări de 12 ore este de 4,7 μg•oră/ml (18%). La doza terapeutică de 300 mg o dată pe zi, valorile medii (CV) ale C_{max} și C_{min} la starea de echilibru și ASC pe 24 de ore sunt de 2,0 μg/ml (26%), 0,04 μg/ml (34%) și respectiv 8,9 μg•oră/ml (21%).

Administrarea concomitentă de zidovudină și lamivudină a dus la o creștere cu 13% a expunerii la zidovudină și la o creștere cu 28% a concentrațiilor plasmatice maxime. Se consideră că acest lucru nu are semnificație pentru siguranța pacientului și prin urmare nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Așa cum s-a demonstrat la voluntari sănătoși cărora li s-au administrat pe cale orală doze unice de raltegravir, în condiții de repaus alimentar, ASC și C_{max} ale raltegravirului cresc proporțional cu doza, la doze cuprinse între 100 mg și 1600 mg. $C_{12\text{ ore}}$ a raltegravirului crește proporțional cu doza, la doze cuprinse între 100 mg și 800 mg și ceva mai puțin decât proporțional cu doza, la doze cuprinse între 100 mg și 1600 mg. Proporționalitatea cu doza nu a fost stabilită la pacienți.

La administrarea raltegravirului în două prize zilnice, echilibrul farmacocinetic este obținut rapid, aproximativ în primele 2 zile de administrare. Acumularea este minimă sau absentă în ASC și C_{max} și sunt dovezi de acumulare ușoară în $C_{12\text{ ore}}$.

Global, a fost observată o variabilitate importantă privind farmacocinetica raltegravirului. În ceea ce privește valorile $C_{12\text{ ore}}$ observate în BENCHMRK 1 și 2, coeficientul de variație (CV) pentru variabilitatea interindividuală = 212%, iar coeficientul de variație pentru variabilitatea intraindividuală = 122%. Sursele de variabilitate din cadrul studiului BENCHMRK pot include diferențe privind administrarea în asociere cu alimente și medicamente. În general, rezultatele studiilor de farmacologie clinică efectuate cu DUTREBIS demonstrează expuneri similare la medicamente, comparativ cu cele ale componentelor individuale lamivudină și raltegravir, incluzând variabilitate similară a $C_{12\text{ ore}}$ și C_{max} ale raltegravirului. Proprietățile farmacocinetice, utilizarea la populațiile speciale și interacțiunile medicamentoase pentru fiecare dintre componentele individuale (lamivudină și raltegravir) sunt aplicabile pentru DUTREBIS.

Un studiu deschis, cu doză unică, randomizat, încrucișat, cu două perioade, a evaluat efectul unei mese bogate în grăsimi la 20 subiecți sănătoși de sex masculin și feminin cărora li s-a administrat DUTREBIS. La administrarea DUTREBIS, s-au observat valori similare ale ASC în condițiile consumului de alimente comparativ cu condițiile de repaus alimentar și valori ale C_{max} ceva mai mici (23% pentru raltegravir și 21% pentru lamivudină). În plus, au fost observate valori mai mari ale $C_{12\text{ ore}}$ (20% pentru raltegravir și 53% pentru lamivudină). Aceste modificări nu sunt considerate semnificative clinic; prin urmare, DUTREBIS poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

În studiile cu lamivudină administrată intravenos, volumul mediu de distribuție este de 1,3 l/kg. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare observat este de 5 până la 7 ore. Clearance-ul plasmatic mediu al lamivudinei este de aproximativ 0,32 l/oră și kg, clearance-ul fiind preponderent renal (> 70%) prin intermediul sistemului de transport cationic organic.

Lamivudina prezintă o farmacocinetică liniară pentru intervalul de doze terapeutice și se leagă puțin de albumină, proteina plasmatică majoră (<16% - 36% legată de albumina serică în studiile *in vitro*).

Date limitate evidențiază faptul că lamivudina pătrunde în sistemul nervos central, ajungând în lichidul cefalorahidian (LCR). Valoarea medie a raportului concentrațiilor de lamivudină din LCR/plasmă la 2-4 ore după administrarea pe cale orală a fost de aproximativ 0,12. Gradul real de pătrundere sau relația cu eficacitatea clinică nu sunt cunoscute.

Pentru concentrații cuprinse între 2 și 10 μM , raltegravirul se leagă de proteinele plasmatiche într-o proporție de aproximativ 83%.

La șobolan, raltegravirul a traversat rapid placenta, dar nu a penetrat bariera hematoencefalică într-o proporție semnificativă.

În două studii efectuate la pacienți infectați cu HIV-1 cărora li s-a administrat raltegravir 400 mg de două ori pe zi, raltegravirul a fost rapid detectat în lichidul cefalorahidian. În primul studiu (n=18), concentrația mediană în lichidul cefalorahidian a fost 5,8% (interval 1 până la 53,5%) din concentrația plasmatică corespunzătoare. În al doilea studiu (n=16), concentrația mediană în lichidul cefalorahidian a fost 3% (interval 1 până la 61%) din concentrația plasmatică corespunzătoare. Aceste proporții mediane sunt de aproximativ 3 până la 6 ori mai scăzute decât fracția liberă de raltegravir în plasmă.

Metabolizare și eliminare

Forma activă, derivatul trifosfat al lamivudinei intracelular, are un timp de înjumătățire în celulă mai mare (16 până la 19 ore) comparativ cu timpul de înjumătățire plasmatică al lamivudinei (5 până la 7 ore).

Lamivudina este eliminată în principal pe cale renală, sub formă nemodificată. Probabilitatea interacțiunilor metabolice ale lamivudinei cu alte medicamente este redusă, datorită gradului scăzut de metabolizare hepatică (5-10%) și legării scăzute de proteinele plasmatiche.

Studiile efectuate la pacienți cu insuficiență renală evidențiază faptul că eliminarea lamivudinei este influențată de disfuncția renală. DUTREBIS nu trebuie administrat la pacienți cu un clearance al creatininei < 50 ml/minut (vezi pct. 4.2).

La doze terapeutice, interacțiunea cu trimetoprimul, un constituent al cotrimoxazolului, determină o creștere cu 40% a expunerii la lamivudină. Acest lucru nu necesită ajustarea dozelor, cu excepția cazului în care pacientul prezintă și insuficiență renală (vezi pct. 4.5 și 4.2). Administrarea concomitentă de cotrimoxazol și lamivudină la pacienții cu insuficiență renală trebuie atent evaluată.

Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare al raltegravirului este de aproximativ 9 ore, cu o fază α mai scurtă a timpului de înjumătățire (~1 oră) corespunzând pentru cea mai mare parte a AUC. După administrarea unei doze orale de raltegravir marcat radioactiv, aproximativ 51% și 32% din doză a fost excretată în fecale și respectiv în urină. În materiile fecale a fost identificat numai raltegravirul, majoritatea fiind derivat probabil din hidroliza raltegravirului-glucuronoconjugat excretat prin bilă, așa cum s-a observat în studiile preclinice. În urină au fost detectați doi compuși, raltegravirul și raltegravirul-glucuronoconjugat, reprezentând 9% și respectiv 23% din doză. Principalul compus circulant a fost raltegravirul, reprezentând aproximativ 70% din radioactivitatea totală; restul de radioactivitate plasmatică a fost atribuită raltegravirului-glucuronoconjugat. Studiile clinice care au utilizat inhibitori chimici izoformo-selectivi și UDP-glucuronoziltransferazele (UGT) cADN-exprimate au indicat faptul că UGT1A1 este principala enzimă responsabilă de formarea raltegravirului-glucuronoconjugat. Astfel, datele indică faptul că principalul mecanism al clearance-ului raltegravirului la om este glucuronoconjugarea mediată de UGT1A1.

Polimorfism UGT1A1

La compararea a 30 subiecți cu genotip *28/*28 cărora li s-a administrat raltegravir cu 27 subiecți cu genotip sălbatic, raportul mediu geometric (Î 90%) al ASC a fost 1,41 (0,96, 2,09), iar raportul mediu geometric al C_{12 ore} a fost 1,91 (1,43, 2,55). Nu se consideră necesară ajustarea dozei la subiecții cu o activitate redusă a UGT1A1 datorată polimorfismului genetic.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii clinice privind farmacocinetica DUTREBIS la populația de pacienți copii și adolescenți. DUTREBIS nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 6 ani sau la pacienți cu greutate corporală mai mică de 30 kg datorită cerințelor de dozare în funcție de greutate la această populație de pacienți.

Schema de tratament în cazul componentei lamivudină din DUTREBIS la copii și adolescenți este aceeași ca schema de tratament a componentei individuale (EPIVIR).

Componenta raltegravir din comprimatul DUTREBIS conținând combinația în doză fixă (raltegravir 300 mg) nu a fost bioechivalentă în ceea ce privește C₁₂; cu toate acestea, pe baza modelului farmacocinetic/farmacodinamic (FC/FD), nu este de așteptat să apară diferențe semnificative clinic ale nivelurilor de expunere la raltegravir. Pe baza modelării și simulării, utilizând datele de farmacocinetică a raltegravirului la adulți, datele de farmacocinetică a raltegravirului din DUTREBIS la copii și adolescenți au fost proiectate pentru a determina expuneri care au fost anterior dovedite a fi sigure și eficiente la adulți.

Nu a fost stabilită farmacocinetica DUTREBIS la copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS în funcție de vârstă. Nu a fost studiată farmacocinetica lamivudinei în urma administrării la pacienți cu vârsta peste 65 ani; cu toate acestea, nu s-a înregistrat niciun efect al vârstei important clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai raltegravirului, în intervalul de vârstă studiat (19 până la 71 ani, cu puțini (8) subiecți peste vârsta de 65 ani).

Sex, rasă și indice de masă corporală (IMC)

Nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS în funcție de sex, rasă sau IMC. Nu s-au înregistrat diferențe farmacocinetice importante clinic pentru raltegravir, datorate sexului, rasei sau indicelui de masă corporală (IMC) la adulți.

Insuficiență renală

Nu a fost efectuat niciun studiu cu DUTREBIS la subiecții cu insuficiență renală. Recomandările se bazează pe datele disponibile pentru componentele individuale. DUTREBIS nu trebuie administrat la pacienți cu un clearance al creatininei < 50 ml/minut. Funcția renală trebuie monitorizată la pacienții care prezintă probabilitate mai mare ca funcția renală să fie diminuată. În cazul în care clearance-ul creatininei scade la < 50 ml/minut, DUTREBIS trebuie înlocuit cu o schemă de tratament conținând componentele individuale (lamivudină și raltegravir). Pentru instrucțiuni referitoare la doze, vă rugăm să consultați RCP-ul componentelor individuale ale DUTREBIS. Deoarece nu se cunoaște proporția în care DUTREBIS poate fi dializabil, trebuie evitată administrarea înaintea unei ședințe de dializă (vezi pct. 4.2).

Proprietățile farmacocinetice ale lamivudinei au fost determinate într-un grup mic de adulți cu insuficiență renală infectați HIV-1.

Expunerea (ASC_∞), C_{max} și timpul de înjumătățire plasmatică au crescut odată cu diminuarea funcției renale (exprimată prin clearance-ul creatininei). Clearance-ul oral total aparent (Cl/F) al lamivudinei a

scăzut deoarece clearance-ul creatininei a scăzut. T_{max} nu a fost influențat semnificativ de funcția renală.

În ceea ce privește raltegravirul, clearance-ul renal al medicamentului nemodificat reprezintă o cale minoră de eliminare. Un studiu privind farmacocinetica raltegravirului a fost efectuat la pacienți adulți cu insuficiență renală severă. În plus, insuficiență renală a fost evaluată pe baza unei analize compuse farmacocinetice. Nu s-au înregistrat diferențe farmacocinetice importante clinic între pacienții cu insuficiență renală severă și subiecții sănătoși.

Insuficiență hepatică

Nu a fost efectuat niciun studiu cu DUTREBIS la subiecții cu insuficiență hepatică. Recomandările se bazează pe datele disponibile pentru componentele individuale. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu este necesară ajustarea dozei de DUTREBIS.

Proprietățile farmacocinetice ale lamivudinei au fost determinate la adulți cu insuficiență hepatică. Parametrii farmacocinetici nu au fost modificați prin diminuarea funcției hepatice; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de lamivudină la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea lamivudinei în prezența bolii hepatice decompensate.

Raltegravirul se elimină în principal prin glucuronoconjugare la nivel hepatic. La adulți, nu s-au înregistrat diferențe farmacocinetice importante clinic între pacienții cu insuficiență hepatică moderată și subiecții sănătoși. Nu a fost studiat efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii raltegravirului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Farmacocinetica în timpul sarcinii

După administrarea orală, farmacocinetica lamivudinei în a doua parte a sarcinii a fost similară cu cea a femeilor care nu sunt gravide.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii la animale utilizând DUTREBIS. Următoarele date reprezintă observații în cadrul studiilor separate efectuate cu componentele individuale ale DUTREBIS (lamivudină și raltegravir).

Administrarea de lamivudină în doze mari în cadrul studiilor de toxicitate la animale nu a fost asociată cu niciun efect toxic major asupra vreunui organ. La cele mai mari valori ale dozei administrate, s-au observat efecte minore asupra indicatorilor funcției hepatice și renale, însoțite de scăderea ocazională a greutatea ficatului. Efectele relevante clinic observate au fost scăderea numărului de hematii și neutropenia.

Studii non-clinice toxicologice, incluzând studii convenționale de siguranță farmacologică, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra dezvoltării și toxicitatea juvenilă, au fost efectuate cu raltegravir la șoarece, șobolan, câine și iepure. Efectele expunerii la doze suficient de mari față de nivelurile de expunere clinică nu indică niciun risc special pentru om.

Mutagenitate

Lamivudina nu a fost mutagenă în testele bacteriene, dar asemenea multor analogi nucleozidici, a prezentat activitate la un test citogenetic *in vitro* și la testul pe limfomul de șoarece. Lamivudina nu a prezentat genotoxicitate *in vivo* la doze care au determinat concentrații plasmatice de aproximativ 40-50 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice estimate să apară clinic. Deoarece activitatea mutagenă *in vitro* a lamivudinei nu a putut fi confirmată prin teste *in vivo*, s-a concluzionat că lamivudina nu ar trebui să reprezinte un pericol genotoxic pentru pacienții care primesc acest tratament.

Un studiu de genotoxicitate transplacentară efectuat la maimuță a comparat zidovudina administrată ca monoterapie cu administrarea concomitentă de zidovudină și lamivudină la expuneri echivalente cu cele de la om. Studiul a demonstrat că feteșii expuși *in utero* la tratamentul combinat, au prezentat un

grad mai mare de încorporare a analogului nucleozidic în ADN, la nivelul mai multor organe fetale și a evidențiat o scurtare mai mare a telomerilor comparativ cu cei expuși doar la zidovudină. Semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută.

În testele *in vitro* de mutagenitate microbiană (Ames), în analizele *in vitro* prin eluție alcalină pentru ruperea ADN-ului și în studiile efectuate cu raltegravir *in vitro* și *in vivo* pentru aberații cromozomiale nu au existat dovezi de mutagenitate sau genotoxicitate.

Carcinogenitate

Rezultatele studiilor de carcinogenitate pe termen lung efectuate cu lamivudină la șobolan și șoarece nu au evidențiat niciun potențial carcinogen relevant pentru om.

Un studiu de carcinogenitate efectuat cu raltegravir la șoarece nu a evidențiat niciun potențial carcinogen. La cele mai mari valori ale dozei administrate, 400 mg/kg și zi la femele și 250 mg/kg și zi la masculi, expunerea sistemică a fost similară celei obținute la administrarea dozei clinice de 400 mg de două ori pe zi. La șobolan, au fost identificate tumori (carcinom cu celule scuamoase) nazale/nazofaringiene la doze de 300 și 600 mg/kg și zi la femele și la doze de 300 mg/kg și zi la masculi. Aceste neoplazii ar putea fi rezultatul depunerilor locale și/sau aspirării medicamentului pe mucoasa nazală/nazofaringiană în timpul administrării orale prin gavaj și a iritației și inflamației cronice consecutive; este probabil ca acestea să aibă o relevanță limitată pentru intenția de utilizare clinică. Pentru doza la care nu se observă efecte adverse (NOAEL), expunerea sistemică a fost similară celei obținute la administrarea dozei clinice de 400 mg de două ori pe zi. Studiile standard de genotoxicitate efectuate pentru evaluarea mutagenității și clastogenității au fost negative.

Toxicitate asupra dezvoltării

Raltegravirul nu a fost teratogen în studiile efectuate la șobolan și iepure, privind toxicitatea asupra dezvoltării. O ușoară creștere a incidenței coastelor supranumerare a fost observată la puii de șobolan provenind din femelele expuse la raltegravir, la niveluri de expunere de aproximativ 4,4 ori mai mari decât expunerea la om pentru doza de 400 mg de două ori pe zi, pe baza $ASC_{0-24 \text{ ore}}$. Nu au fost observate efecte asupra dezvoltării în cazul nivelurilor de expunere de 3,4 ori mai mari decât expunerea la om pentru doza de 400 mg de două ori pe zi, pe baza $ASC_{0-24 \text{ ore}}$ (vezi pct. 4.6). Caracteristici similare nu au fost observate la iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hipromeloză 2910
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină

Film

Hipromeloză
Lactoză monohidrat
Triacetină
Oxid galben de fer
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)
Dioxid de titan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După prima deschidere a medicamentului, termenul de valabilitate este de 30 zile, la temperaturi sub 30°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere securizat pentru copii (PEÎD), sigilat cu o folie protectoare.

Mărime de ambalaj: 1 flacon conținând 60 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/995/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DUTREBIS 150 mg/300 mg comprimate filmate
Lamivudină/raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține lamivudină 150 mg și raltegravir 300 mg (sub formă de potasiu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(LE) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/995/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

DUTREBIS

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**Etichetă flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DUTREBIS 150 mg/300 mg comprimate filmate
lamivudină/raltegravir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține lamivudină 150 mg și raltegravir 300 mg (sub formă de potasiu).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

FX

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD + logo

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/995/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

DUTREBIS 150 mg/300 comprimate filmate lamivudină/raltegravir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Dacă sunteți părintele unui copil care ia DUTREBIS, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații împreună cu copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este DUTREBIS și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați DUTREBIS
3. Cum să luați DUTREBIS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează DUTREBIS
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este DUTREBIS și pentru ce se utilizează

Ce este DUTREBIS

DUTREBIS este un medicament antiretroviral utilizat în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Conține substanțele active lamivudină și raltegravir.

- Lamivudina aparține unui grup de medicamente denumit inhibitori analogi nucleozidici de reverstranscriptază (INTT)
- Raltegravir aparține unui grup de medicamente denumit inhibitori ai transferului catenar al integrezei HIV

Pentru ce este utilizat DUTREBIS

DUTREBIS este utilizat pentru tratamentul HIV (virusul imunodeficienței umane). HIV este virusul care determină sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA).

DUTREBIS este utilizat în combinație cu alte medicamente pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 6 ani și peste și greutatea de cel puțin 30 kg care sunt infectați cu HIV. Medicul dumneavoastră v-a prescris DUTREBIS pentru a vă ajuta să controlați infecția HIV.

Cum acționează DUTREBIS

Când este utilizat împreună cu alte medicamente, DUTREBIS poate să:

- reducă cantitatea de HIV din sângele dumneavoastră (aceasta se numește „încărcătură virală”)
- crească numărul de celule CD4 (un tip de celulă albă care joacă un rol important în menținerea unui sistem imunitar sănătos în sprijinul luptei contra infecției).

Reducerea cantității de HIV din sânge poate îmbunătăți funcționarea sistemului dumneavoastră imunitar. Aceasta înseamnă că organismul dumneavoastră poate lupta mai bine împotriva infecțiilor. De asemenea, DUTREBIS ajută la oprirea producerii unei enzime numită „integrază HIV”. Această enzimă este necesară HIV pentru a produce mai mult virus.

DUTREBIS nu vindecă infecția cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați DUTREBIS

Nu utilizați DUTREBIS:

- Dacă sunteți alergic la lamivudină, raltegravir sau oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament enumerate la pct. 6.

Dacă nu sunteți sigur(ă), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistului sau asistenta medicală înainte de a lua DUTREBIS.

Atenționări și precauții

Rețineți faptul că DUTREBIS nu vindecă infecția cu HIV. Aceasta înseamnă că puteți în continuare să prezentați infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV dacă nu luați DUTREBIS așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte să luați DUTREBIS, dacă:

- aveți istoric de depresie sau boală psihică. Depresia, inclusiv gânduri și comportamente de sinucidere au fost raportate la unii pacienți care iau raltegravir (unul dintre medicamentele din DUTREBIS), în special la pacienții cu istoric de depresie sau boală psihică.
- aveți probleme la rinichi – medicul dumneavoastră poate decide să vă schimbe doza utilizând medicamentele din DUTREBIS separat.
- ați avut anterior probleme cu ficatul, inclusiv hepatită B sau C. Medicul dumneavoastră poate evalua cât de severă este boala hepatică înainte de a decide dacă puteți să luați acest medicament. Nu încetați să luați DUTREBIS fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Dacă oricare din cele de mai sus vi se aplică (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte să luați DUTREBIS.

Transmiterea infecției cu HIV altor persoane

Infecția cu HIV se transmite prin contact cu sângele infectat sau prin contact sexual cu o persoană infectată cu HIV. Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament eficient. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane.

Atenție la reacții adverse

DUTREBIS poate cauza reacții adverse despre care trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Vezi punctul 4 pentru mai multe informații despre reacții adverse.

Afecțiuni ale pielii

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă vă apare o erupție trecătoare pe piele. La unii pacienți care au luat raltegravir (unul dintre medicamentele DUTREBIS) au fost raportate reacții alergice și reacții severe pe piele, care pun viața în pericol.

Afecțiuni musculare

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați în mod inexplicabil dureri, sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor pe perioada cât luați acest medicament.

Infecții

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați orice simptome de infecție cum sunt:

- febră și/sau stare de rău.

La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat și istoric de infecții oportuniste, la scurt timp după începerea tratamentului HIV pot apărea semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare. Se presupune că aceste simptome apar din cauza unei îmbunătățiri a răspunsului imun individual, ce permite organismului să lupte împotriva infecțiilor care pot fi prezente fără simptome evidente.

În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară boli autoimune (o stare care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Bolile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome cum sunt:

- slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate.

Acidoză lactică

Unii pacienți care iau DUTREBIS, sau medicamente similare, pot prezenta o reacție adversă denumită „acidoză lactică” și umflare la nivelul ficatului. Acidoza lactică este cauzată de o acumulare de acid lactic în organism. Este rară (poate afecta până la 1 din 1000 persoane) și în cazul în care apare, se întâmplă de obicei după câteva luni de tratament. Poate pune viața în pericol și poate determina insuficiența organelor interne.

- Acidoza lactică este mai probabil să apară la persoanele care au probleme cu ficatul sau la persoane supraponderale, în special femei.

În timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va verifica pentru semne de acidoză lactică. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare din următoarele semne de acidoză lactică sau oricare alte simptome care vă îngrijorează:

- Respirație profundă, rapidă, dificilă, stare de somnolență, amorțeală sau slăbiciune la nivelul mâinilor sau picioarelor, senzație sau stare de rău (greață sau vărsături), dureri de stomac.

Afecțiuni osoase

Unii dintre pacienții care au primit tratament combinat pentru HIV pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Acest lucru poate fi mult mai probabil în cazul tratamentului HIV de lungă durată, scăderea mai severă a sistemului imunitar, greutate corporală crescută sau utilizarea de alcool sau alte medicamente numite corticosteroizi.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele semne de osteonecroză:

- articulații rigide, înțepături și dureri (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și dificultăți la mișcare.

Modificări ale formei corpului

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați modificări ale formei corpului dumneavoastră.

Persoanele care iau tratament antiretroviral pot observa modificări ale formei corpului. Acest fapt se datorează modificărilor de distribuție a grăsimii:

- se poate pierde grăsime la nivelul picioarelor, brațelor sau feței; se poate depune grăsime în plus în jurul stomacului, sânilor sau organelor interne; depuneri de grăsime (numite uneori ceafă de bizon) pot apărea pe partea din spate a gâtului. Nu se știe încă ce cauzează aceste schimbări sau dacă acestea au efecte pe termen lung.

Unele persoane care iau DUTREBIS sau alte medicamente antiretrovirale pot avea alte efecte observate în testele lor de sânge:

- nivele crescute de acid lactic în sânge, care în cazuri rare pot duce la acidoză lactică; nivele crescute de zahăr și grăsimi (trigliceride și colesterol) în sânge; rezistență la insulină (prin urmare, dacă sunteți diabetic, va trebui să schimbați doza de insulină pentru a controla concentrația zahărului din sânge)

Copii și adolescenți

DUTREBIS nu se utilizează la copii cu vârsta sub 6 ani.

DUTREBIS împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru se datorează faptului că DUTREBIS poate interacționa cu alte medicamente.

DUTREBIS nu trebuie utilizat cu următoarele medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați:

- medicamente care conțin lamivudină – utilizate pentru a trata HIV sau hepatita B
- medicamente care conțin raltegravir sau emtricitabină – utilizate pentru tratamentul HIV
- doze crescute de cotrimoxazol – utilizat pentru a trata infecții
- trimetoprim – utilizat pentru a trata infecții
- interferoni luați împreună cu sau fără ribavirină – utilizați pentru a trata hepatita
- cladribină – utilizată pentru a trata leucemia cu celule păroase
- antiacide care conțin aluminiu și/sau magneziu utilizate pentru arsuri în capul pieptului. Discutați cu medicul dumneavoastră ce alte medicamente puteți lua.
- rifampicină utilizată pentru a trata unele infecții cum este tuberculoza. Rifampicina poate să scadă concentrația de raltegravir (unul dintre medicamentele DUTREBIS). Dacă luați rifampicină, medicul dumneavoastră poate decide să vă schimbe doza utilizând medicamentele din DUTREBIS separat.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- DUTREBIS nu este recomandat în timpul sarcinii.
- Femeile infectate cu HIV nu trebuie să își alăpteze copii deoarece îi pot infecta cu HIV prin intermediul laptelui. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună modalitate de a vă hrăni copilul.

Dacă sunteți gravidă sau dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilitatelor

Nu conduceți vehicule, nu folosiți utilitate și nu mergeți pe bicicletă dacă vă simțiți amețit după utilizarea acestui medicament.

DUTREBIS comprimate filmate conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați DUTREBIS

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur. DUTREBIS trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente pentru infecția cu HIV.

Cât să luați

Adulți, copii și adolescenți

Doza recomandată este 1 comprimat de două ori pe zi.

Administrarea acestui medicament

- Înghițiți comprimatul întreg (nu îl zdrobiți sau mestecați)
- Acest medicament poate fi luat cu sau fără alimente sau băuturi.

Dacă luați mai mult DUTREBIS decât trebuie

Nu luați mai multe comprimate decât v-a recomandat medicul. Dacă ați luat prea multe comprimate, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați DUTREBIS

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Dacă observați în decurs de 6 ore, trebuie să luați imediat comprimatul. Dacă observați după 6 ore, atunci treceți peste doza uitată și luați dozele următoare ca de obicei.

Dacă încetați să luați DUTREBIS

Este important să luați DUTREBIS exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Nu încetați să luați DUTREBIS deoarece:

- Este foarte important să vă luați toate medicamentele pentru infecția cu HIV în modul recomandat și la orele indicate. Aceasta poate ajuta ca medicația dumneavoastră să acționeze mai bine. De asemenea, scade șansa ca medicația dumneavoastră să nu mai poată combate infecția cu HIV (fenomen numit și „rezistență la medicament”).
- Când DUTREBIS este pe terminate, procurați-vă medicamentul de la medicul dumneavoastră sau de la farmacie. Faceți acest lucru, deoarece este foarte important să nu rămași fără medicament, nici măcar pentru o perioadă scurtă de timp. În timpul unei scurte pauze în administrarea medicamentului, cantitatea de virus din sângele dumneavoastră poate să crească. Aceasta poate însemna că virusul HIV va dezvolta rezistență la DUTREBIS și va deveni mai greu de tratat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

DUTREBIS conține două medicamente: lamivudina și raltegravir. Reacțiile adverse pentru fiecare dintre cele două componente individuale conținute în DUTREBIS sunt prezentate mai jos.

Reacții adverse grave

Adresați-vă imediat unui medic, dacă observați oricare dintre următoarele:

Acestea sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- infecții cu herpes inclusiv herpes zoster
- anemie inclusiv cauzată de lipsa de fier
- semne și simptome de infecție sau inflamație
- tulburări mentale
- intenție sau tentativă de sinucidere
- inflamație a stomacului
- inflamație a ficatului (hepatită); când hepatita determină simptome, acestea pot include: dureri abdominale; greață și vărsături; lipsa poftei de mâncare; icter, atunci când pielea sau partea albă a ochilor devine galbenă
- insuficiență hepatică (ficatul încetează să funcționeze, ceea ce poate cauza sângerări masive, umflare și probleme la respirație)
- erupție alergică trecătoare pe piele (inclusiv puncte sau pete roșii, însoțite uneori de bășici și umflarea pielii)
- anumite tipuri de boli ale rinichilor, inclusiv boli în care rinichii pierd capacitatea de a elimina reziduurile și apa în exces din sânge. Odată cu acumularea de reziduuri și lichide, alte sisteme ale corpului sunt afectate, putând duce la complicații.
- luarea unor cantități mai mari de medicament decât cele recomandate

Acestea sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- acidoză lactică – semnele includ respirație profundă, rapidă, dificilă, stare de somnolență, amorțeală sau slăbiciune a brațelor și/sau picioarelor, senzație sau stare de rău (greață sau vărsături), dureri de stomac

Adresați-vă imediat unui medic, dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

Alte reacții adverse

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- dureri de cap, senzație de amețeală
- senzație sau stare de rău (greață sau vărsături), diaree, dureri de stomac
- senzație de oboseală, lipsă de energie, dificultate în somn (insomnie)
- febră, stare generală de rău
- dureri musculare și disconfort, dureri articulare
- tuse, nas iritat sau care curge
- erupții trecătoare pe piele, căderea părului (alopecie)
- scăderea poftei de mâncare
- vise neobișnuite; coșmaruri; comportament neobișnuit; stare de tristete profundă și inutilitate
- senzație de învârtire
- balonare; acumulare excesivă de gaz în stomac sau intestin; indigestie; râgâit
- erupții trecătoare pe piele (mai frecvent când se utilizează în asociere cu darunavir)
- valori crescute ale testelor sanguine hepatice, valori neobișnuite ale leucocitelor; valori crescute ale grăsimilor în sânge (cum sunt colesterolul și trigliceridele); valori crescute ale enzimelor din glandele salivare sau pancreas

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- infecția rădăcinii firului de păr; gripă; infecții ale pielii cauzate de virusuri; infecții ale căilor respiratorii superioare (cum sunt inflamația cavității nazale sau sinusurilor aflate în jurul nasului; răceală); infecții ale ganglionilor limfatici (glande de la nivelul gâtului, axilei sau regiunii inghinale)
- negi
- număr scăzut de leucocite care combat infecția; dureri sau umflarea ganglionilor (ganglioni limfatici) de la nivelul gâtului, de la subraț și a celor inghinale
- reacții alergice
- creșterea poftei de mâncare; diabet zaharat; valori crescute ale zahărului în sânge; sete excesivă; scădere severă în greutate; tulburări ale țesutului gras
- stare de anxietate; stare de confuzie; stare depresivă; schimbări de dispoziție; atac de panică
- pierdere de memorie; dureri în mână determinate de compresia unui nerv; tulburări de atenție; amețeli la schimbarea rapidă a poziției; gust neobișnuit; somnolență accentuată; lipsă de energie; uitare; migrene; scăderea sensibilității la atingere; amorțeală sau slăbiciune a brațelor și/sau picioarelor; furnicături; somnolență; dureri de cap datorată tensiunii arteriale; tremurături; somn de slabă calitate
- tulburări de vedere
- bâzâit, pocnituri, șuierat, țuit sau alte zgomote persistente în urechi
- palpitații; ritm încetinit al inimii; bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- bufeuri; tensiune arterială mare
- voce aspră, răgușită sau iritată; sângerări din nas; congestie nazală
- dureri în partea superioară a abdomenului; disconfort rectal; constipație; senzație de uscăciune a gurii; senzație de arsură în capul pieptului; dureri la înghițire; inflamație a pancreasului (pancreatită); ulcer sau dureri de stomac sau intestin superior; sângerări anale; disconfort gastric; inflamație a gingiilor; limbă umflată, roșie, dureroasă
- acumularea de grăsime în ficat

- acnee; pierdere neobișnuită a părului sau subțiere a firului de păr; înroșire a pielii; distribuție neobișnuită a grăsimii la nivelul corpului, care poate include pierderea grăsimii de la nivelul picioarelor, mâinilor și feței și creșterea cantității de grăsime la nivelul abdomenului; transpirație excesivă; transpirații nocturne; îngroșare și mâncărime a pielii din cauza scărpinării repetate; leziuni la nivelul pielii; uscăciune a pielii
- dureri de spate; dureri osoase/musculare; sensibilitate sau slăbiciune musculară; dureri la nivelul gâtului; dureri în mâini sau picioare; inflamație a tendoanelor; scădere a cantității de minerale din oase
- pietre la rinichi; urinare în timpul nopții; chist la nivelul rinichilor
- disfuncție erectilă; mărirea sânilor la bărbați; simptome de menopauză
- disconfort toracic; frisoane; umflarea feței; stare de nervozitate; formațiune la nivelul gâtului; umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor; dureri
- scădere a numărului de trombocite din sânge (un tip de celule care ajută la coagularea sângelui) indicată de testele de sânge; reducerea funcției renale indicată de testele de sânge; valori crescute ale enzimelor musculare în sânge; prezența zahărului în urină; prezența globulelor roșii în urină; creștere în greutate; creștere a grosimii taliei; valori scăzute ale proteinelor din sânge (albumină); creșterea timpului de coagulare a sângelui; scădere a numărului globulelor roșii din sânge (anemie) indicată de testele de sânge

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- reacție alergică gravă care provoacă umflarea feței, limbii sau gâtului care poate determina dificultăți la înghițire sau respirație
- distrugerea țesutului muscular
- probleme hepatice, cum sunt îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, umflarea ficatului sau ficat gras (hepatită)
- creșteri ale valorilor unei enzime numite amilază indicată de testele de sânge

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- incapacitatea măduvei osoase de a produce noi celule roșii în sânge (aplazie eritrocitară pură) indicată de testele de sânge

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

- hiperactivitate

Au fost raportate dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune în timpul utilizării raltegravir.

Pacienții cu HIV prezintă un risc crescut de a dezvolta cancer față de pacienții care nu au boala. În studiile clinice, numărul pacienților cu HIV cărora li s-a administrat raltegravir și care au dezvoltat cancer a fost similar cu numărul pacienților cărora li s-a administrat alte medicamente pentru HIV.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează DUTREBIS

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține DUTREBIS

- Substanțele active sunt lamivudina și raltegravirul. Fiecare comprimat filmat conține lamivudină 150 mg și raltegravir 300 mg (sub formă de potasiu).
- Celelalte componente sunt: hipromeloză (2910), croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, dioxid de siliciu (coloidal), stearat de magneziu și celuloză microcristalină. În plus, învelișul filmat conține următoarele componente inactive: hipromeloză, lactoză monohidrat, făină, oxid galben de fer, lac de aluminiu indigo carmin (E132) și dioxid de titan.

Cum arată DUTREBIS și conținutul ambalajului

Comprimatul filmat are formă ovală, culoare verde, marcat cu „144” pe una dintre fețe. Este disponibilă o mărime de ambalaj: 1 flacon cu 60 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39
2051 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

BE/LU

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

LT

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

BG

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3757
info-msdbg@merck.com

HU

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

CZ

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

MT

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

DK

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

NL

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

DE

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

NO

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_sloveni_@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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.