

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg lamivudínu a 300 mg raltegraviru (vo forme draselnej soli).

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 39,70 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Zelená oválna tableta s označením „144“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

DUTREBIS je v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi indikovaný na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1) u dospelých, dospelých a detí vo veku od 6 rokov a s telesnou hmotnosťou minimálne 30 kg, bez dokázanej vírusovej rezistencie na antivirotiká tried InSTI (inhibitor prenosu reťazcov integrázou) a NRTI (nukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy) v súčasnosti alebo v minulosti (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

DUTREBIS sa má používať v kombinácii s inou účinnou antiretrovírusovou terapiou (ART) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dospelí, dospelí a deti (vo veku 6 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 30 kg)

Odporúčané dávkovanie je jedna tableta (150 mg lamivudínu/300 mg raltegraviru) dvakrát denne.

Raltegravir je tiež dostupný v liekovej forme žuvacie tablety pre deti s telesnou hmotnosťou minimálne 11 kg a v liekovej forme granúl na perorálnu suspenziu pre dojčatá a batolátá staršie ako 4 týždne a s telesnou hmotnosťou minimálne 3 kg do menej ako 20 kg. Ďalšie informácie týkajúce sa dávkovania si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností žuvacích tabliet alebo granulátu na perorálnu suspenziu.

Lamivudín je tiež dostupný vo forme perorálneho roztoku pre deti staršie ako tri mesiace a s telesnou hmotnosťou menej ako 14 kg alebo pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety.

Maximálna dávka je jedna tableta dvakrát denne.

Odporúčanie pri vynechaní dávok

Ak sa vynechá dávka DUTREBISu do 6 hodín od doby, kedy sa zvyčajne užíva, pacientov treba poučiť, že predpísanú dávku DUTREBISu majú užiť čo najskôr. Ak od zvyčajnej doby užitia uplynie viac ako 6 hodín, vynechaná dávka sa nemá užiť a pacient má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Staršie osoby

O použití lamivudínu a raltegraviru u starších osôb sú obmedzené informácie (pozri časť 5.2). DUTREBIS sa má preto v tejto populácii používať s opatnosťou. Pretože sa lamivudín v podstatnej miere vylučuje obličkami a u starších osôb je vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, má sa sledovať funkcia obličiek. Pri zníženej funkcii obličiek sa môže vyžadovať prechod z DUTREBISu na režim s jednotlivými liečivami (lamivudín a raltegravir). Pokyny na dávkovanie si, prosím, prečítajte v súhrne charakteristických vlastností jednotlivých liečiv DUTREBISu.

Porucha funkcie obličiek

DUTREBIS sa nemá podávať pacientom s klírensom kreatinínu < 50 ml/min. U pacientov s vyššou pravdepodobnosťou zníženej funkcie obličiek sa má sledovať funkcia obličiek. Ak klírens kreatinínu klesne na < 50 ml/min, z DUTREBISu sa má prejsť na režim s jednotlivými liečivami (lamivudín a raltegravir). Pokyny na dávkovanie si, prosím, prečítajte v súhrne charakteristických vlastností jednotlivých liečiv DUTREBISu. Pretože nie je známe, do akej miery je DUTREBIS dialyzovateľný, je potrebné vyhnúť sa podávaniu pred dialýzou. (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania DUTREBISu. Bezpečnosť a účinnosť lamivudínu a raltegraviru u pacientov s ťažkými základnými poruchami pečene neboli stanovené. Preto sa má DUTREBIS u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene používať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

DUTREBIS sa nemá používať u detí mladších ako 6 rokov. Dávkovanie u detí vo veku menej ako 6 rokov a u tých s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg si vyžaduje úpravu dávky jednotlivých liečiv DUTREBISu na základe telesnej hmotnosti. Pokyny na dávkovanie si, prosím, prečítajte v súhrne charakteristických vlastností jednotlivých liečiv DUTREBISu. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety DUTREBIS sa môžu podávať s jedlom alebo bez jedla.

Tablety sa majú prehĺtnuť vcelku bez drvenia alebo žuvania.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

DUTREBIS sa neodporúča používať ako monoterapia.

Depresia

Pri raltegravire bola hlásená depresia vrátane samovražedných myšlienok a správania, najmä u pacientov s depresiou alebo psychickým ochorením v anamnéze. U pacientov s depresiou alebo psychickým ochorením v anamnéze sa má pri podávaní DUTREBISu postupovať s opatnosťou.

Porucha funkcie obličiek

DUTREBIS sa nemá podávať pacientom s klírensom kreatinínu < 50 ml/min. U pacientov s vyššou pravdepodobnosťou zníženej funkcie obličiek sa má sledovať funkcia obličiek. Ak klírens kreatinínu klesne na < 50 ml/min, z DUTREBISu sa má prejsť na režim s jednotlivými liečivami (lamivudín

a raltegravir) (pozri časť 4.2). Pokyny na dávkovanie si, prosím, prečítajte v súhrne charakteristických vlastností jednotlivých liečiv DUTREBISu.

Oportúnne infekcie

U pacientov užívajúcich lamivudín alebo akúkoľvek inú ART sa môžu naďalej objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie infekcie HIV, a preto majú zostať pod prísny klinický dozor lekárov so skúsenosťami v liečbe pacientov s ochoreniami súvisiacimi s HIV.

Prenos HIV

Pacientov je potrebné poučiť, že súčasná antiretrovírusová terapia nelieči infekciu HIV a nebolo dokázané, že bráni prenosu HIV na iné osoby krvou. Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Virologické zlyhanie a vznik rezistencie

Vo farmakokinetike raltegraviru sa celkovo pozorovala značná inter- a intraindividuálna variabilita (pozri časti 4.5 a 5.2).

Raltegravir má pomerne nízku genetickú bariéru voči rezistencii. Preto sa má DUTREBIS vždy, keď je to možné, podávať s ďalšími účinnými ART, aby sa minimalizovala možnosť virologického zlyhania a vzniku rezistencie (pozri časť 5.1).

Pankreatitída

Pri lamivudíne sa zriedkavo objavili prípady pankreatitídy. Nie je však jasné, či tieto prípady boli spôsobené ART alebo základným ochorením HIV. Pri objavení sa klinických prejavov, príznakov alebo laboratórnych abnormalít svedčiacich o pankreatitíde sa má liečba DUTREBISom okamžite ukončiť.

Laktátová acidóza

Pri užívaní nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI), ako je lamivudín, bola hlásená laktátová acidóza, zvyčajne spojená s hepatomegáliou a steatózou pečene. Včasné príznaky (symptomatická hyperlaktatémia) zahŕňajú benígne digestívne príznaky (nevoľnosť, vracanie a bolesť brucha), nešpecifickú malátnosť, nechutenstvo, chudnutie, respiračné príznaky (rýchle a/alebo hlboké dýchanie) alebo neurologické príznaky (vrátane motorickej slabosti).

Laktátová acidóza má vysokú úmrtnosť a môže byť spojená s pankreatitídou, zlyhaním pečene alebo zlyhaním obličiek.

Laktátová acidóza sa spravidla objavila po niekoľkých alebo viacerých mesiacoch liečby.

Ak sa objaví symptomatická hyperlaktatémia a metabolická/laktátová acidóza, progresívna hepatomegália alebo rýchlo sa zvyšujúce hladiny aminotransferáz, liečba NRTI sa má prerušiť.

Pri podávaní NRTI akémukoľvek pacientovi (obzvlášť obéznym ženám) s hepatomegáliou, hepatitídou alebo inými známymi rizikovými faktormi pre ochorenie pečene a steatózu pečene (vrátane niektorých liekov a alkoholu) sa musí postupovať s opatrnosťou. U pacientov koinfikovaných vírusom hepatitídy C a liečených interferónom alfa a ribavirínom sa môže vyskytovať osobitné riziko.

Pacienti so zvýšeným rizikom majú byť starostlivo sledovaní.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania DUTREBISu. Bezpečnosť a účinnosť lamivudínu a raltegraviru neboli stanovené u pacientov s ťažkými základnými poruchami pečene. Preto sa má DUTREBIS u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s už prítomným ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy majú počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) zvýšenú frekvenciu abnormalít funkcie pečene a majú sa sledovať podľa štandardnej praxe. Ak u takýchto pacientov existuje dôkaz zhoršenia ochorenia pečene, má sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Pacienti s HIV súbežne infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených ART sa vyskytuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. Najvhodnejšiu liečbu infekcie HIV u pacientov koinfikovaných HBV si majú lekári preštudovať v aktuálnych terapeutických odporúčaniach pre HIV. V prípade súbežnej antivírusovej terapie hepatitídy B alebo C si tiež prečítajte príslušný súhrn charakteristických vlastností týchto liekov. Ak sa DUTREBIS vysadí u pacientov koinfikovaných vírusom hepatitídy B, odporúča sa pravidelné sledovanie funkčných vyšetrení pečene a markerov replikácie HBV, pretože vysadenie lamivudínu môže viesť k akútnemu zhoršeniu hepatitídy.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým ochorením HIV a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesti kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Lipodystrofia

CART bola u pacientov s HIV spojená s redistribúciou telesného tuku (lipodystrofiou). Dlhodobé následky týchto účinkov v súčasnosti nie sú známe. Znalosti o tomto mechanizme nie sú kompletne. Predpokladá sa súvislosť medzi viscerálnou lipomatózou a inhibítorami proteázy (PI) a lipoatrofiou a NRTI. Vyššie riziko lipodystrofie súviselo s individuálnymi faktormi, ako sú vyšší vek a s faktormi súvisiacimi s liekmi, ako sú dlhšie trvanie antiretrovírusovej terapie a súvisiace metabolické poruchy. Klinické vyšetrenie má zahŕňať vyhodnotenie telesných prejavov redistribúcie tuku. Má sa zvážiť meranie lipidov v sére a glykémie nalačno. Poruchy metabolizmu lipidov sa majú klinicky vhodne liečiť (pozri časť 4.8).

Syndróm imunitnej reaktívácie

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa typicky pozorovali počas prvých týždňov alebo mesiacov po nasadení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek zápalové príznaky sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má nasadiť liečba. Boli tiež hlásené autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak hlásený čas ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu objaviť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Mitochondriálna dysfunkcia

In vitro a *in vivo* sa preukázalo, že nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy spôsobujú rôzny stupeň poškodenia mitochondrií. Hlásili sa prípady mitochondriálnej dysfunkcie u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy *in utero* a/alebo postnatálne. Hlavné nahlásené nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia), metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto udalosti sú často prechodné. Hlásili sa neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Každé dieťa vystavené nukleozidovým a nukleotidovým inhibítorom reverznej transkriptázy *in utero*, aj HIV-negatívne deti, sa musí klinicky a laboratórne sledovať a v prípade významných prejavov a príznakov sa má kompletne vyšetriť na možnú mitochondriálnu dysfunkciu.

Myopatia a rabdomyolýza

Pri raltegravire sa hlásila myopatia a rabdomyolýza. U pacientov, ktorí v minulosti mali myopatiu alebo rabdomyolýzu alebo majú akékoľvek predurčujúce faktory vrátane iných liekov spojených s týmito ochoreniami, sa má DUTREBIS používať s opatnosťou (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie s inými liekmi

DUTREBIS sa nemá užívať s akýmkoľvek inými liekmi obsahujúcimi lamivudín, raltegravir alebo s liekmi obsahujúcimi emtricitabín.

Kombinácia lamivudínu s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi hliník a horčík viedlo k zníženým plazmatickým hladinám raltegraviru. Súbežné podávanie DUTREBISu s antacidami obsahujúcimi hliník a/alebo horčík sa neodporúča (pozri časť 4.5).

DUTREBIS sa nemá súbežne podávať s rifampicínom vzhľadom na znížené plazmatické koncentrácie raltegraviru (pozri časť 4.5); vplyv na účinnosť raltegraviru nie je známy. Ak sa však nedá vyhnúť podávaniu s rifampicínom, môže sa DUTREBIS zameniť za režim s jednotlivými liečivami (lamivudín a raltegravir). Pokyny na dávkovanie si, prosím, prečítajte v súhrne charakteristických vlastností jednotlivých liečiv DUTREBISu.

Okrem toho sa má postupovať s opatnosťou aj v prípade súbežného podávania DUTREBISu s inými silnými induktormi uridíndifosfátglukuronozyltransferázy (UGT) 1A1.

Ťažké kožné reakcie a reakcie z precitlivosti

U pacientov užívajúcich raltegravir boli hlásené ťažké, potenciálne život ohrozujúce a fatálne kožné reakcie, vo väčšine prípadov súbežne s inými liekmi spojenými s týmito reakciami. Tieto reakcie zahŕňajú prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy. Hlásené boli tiež reakcie z precitlivosti a boli charakterizované vyrážkou, konštitučnými nálezi a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane zlyhania pečene. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky ťažkých kožných reakcií alebo reakcií z precitlivosti (zahŕňajúce avšak nie obmedzené na ťažkú kožnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovú slabosť, únavu, bolesti svalov alebo kĺbov, pľuzgier, ranky v ústach, konjunktivitídu, opuch tváre, hepatitídu, eozinofiliu, angioedém), okamžite ukončíte podávanie DUTREBISu a ostatných podozrivých liekov. Má sa sledovať klinický stav vrátane pečenevých aminotransferáz a má sa začať s vhodnou liečbou. Oddialenie ukončenia liečby DUTREBISom alebo inými podozrivými liečivami po objavení sa ťažkej vyrážky môže viesť k život ohrozujúcej reakcii.

Vyrážka

U pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, dostávajúcich režim obsahujúci raltegravir + darunavir, sa častejšie vyskytla vyrážka ako u pacientov dostávajúcich raltegravir bez darunaviru alebo darunavir bez raltegraviru (pozri časť 4.8).

Laktóza

Filmom obalené tablety DUTREBIS obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže DUTREBIS obsahuje lamivudín a raltegravir, každá z interakcií, ktorá bola identifikovaná pri jednotlivých liečivách, sa môže objaviť aj pri DUTREBISe. Interakčné štúdie s týmito liečivami sa uskutočnili len u dospelých.

Metabolizmus lamivudínu nezahŕňa CYP3A, takže interakcie s liekmi metabolizovanými týmto systémom (napr. PI) sú nepravdepodobné.

Štúdie *in vitro* ukazujú, že raltegravir nie je substrátom enzýmov cytochrómu P450 (CYP), neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A, neindukuje CYP3A4 a neinhibuje transport sprostredkovaný P-glykoproteínom. Na základe týchto údajov sa neočakáva, že raltegravir bude mať vplyv na farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo P-glykoproteínu.

Lamivudín je eliminovaný najmä aktívnou sekréciou obličkami prostredníctvom organického kationového transportného systému. Má sa zväžiť možnosť interakcií s ďalšími súbežne podávanými liekmi, obzvlášť v prípadoch, keď je hlavnou cestou eliminácie aktívna sekrécia obličkami prostredníctvom organického kationového transportného systému, napr. v prípade trimetoprimu. Iné lieky (napr. ranitidín, cimetidín) sa týmto mechanizmom eliminujú len čiastočne a nepreukázala sa žiadna interakcia s lamivudínom. NRTI (napr. didanozín, zidovudín) sa neeliminujú týmto mechanizmom a interakcia s lamivudínom je nepravdepodobná.

Na základe štúdií *in vitro* a *in vivo* je raltegravir eliminovaný najmä metabolizáciou cez glukuronidačnú dráhu sprostredkovanú UGT1A1.

Hoci štúdie *in vitro* ukázali, že raltegravir nie je inhibítorom UDP-glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 a 2B7, jedna klinická štúdia na základe účinkov pozorovaných na glukuronidáciu silybinu naznačila, že *in vivo* môže dôjsť k určitej inhibícii UGT1A1. Zdá sa však nepravdepodobné, že rozsah účinku bude mať za následok klinicky významné liekové interakcie.

Vo farmakokinetike raltegraviru sa pozorovala značná inter- a intra-individuálna variabilita. Nasledujúce informácie o liekových interakciách sú založené na hodnotách geometrického priemeru, vplyv na individuálneho pacienta sa nedá presne predpovedať.

V interakčnej štúdii s DUTREBISom a etravirínom nebola žiadna klinicky významná lieková interakcia medzi raltegravírom a etravirínom s ohľadom na raltegravir. Pri súbežnom podávaní týchto liečiv nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Podávanie trimetoprimu/sulfametoxazolu v dávke 160 mg/800 mg má za následok 40% zvýšenie expozície lamivudínu z dôvodu prítomnosti trimetoprimu; sulfametoxazol je bez interakcie. Pokiaľ však pacient nemá poruchu funkcie obličiek, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu (pozri časť 4.2). Lamivudín nemá žiadny účinok na farmakokinetiku trimetoprimu alebo sulfametoxazolu. V prípade opodstatneného súbežného podávania DUTREBISu majú byť pacienti klinicky sledovaní. Pri liečbe pneumónie spôsobenej *Pneumocystis carinii* (PCP) a toxoplazmózy sa má predísť súbežnému podávaniu DUTREBISu s vysokými dávkami kotrimoxazolu.

Pozoroval sa mierny nárast C_{max} (28 %) zidovudínu pri súbežnom podávaní s lamivudínom, aj keď celková expozícia (AUC) sa významne nezmenila. Zidovudín nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku lamivudínu (pozri časť 5.2).

Lamivudín inhibuje *in vitro* intracelulárnu fosforyláciu kladribínu, čo vedie k možnému riziku straty účinnosti kladribínu v prípade, že sa táto kombinácia podáva v klinických podmienkach. Niektoré klinické zistenia tiež podporujú možnú interakciu medzi lamivudínom a kladribínom. Súbežné podávanie lamivudínu s kladribínom sa preto neodporúča (pozri časť 4.4).

V interakčných štúdiách nemal raltegravir klinicky významný vplyv na farmakokinetiku etravirínu, maraviroku, tenofoviru, hormonálnych kontraceptív, metadónu, midazolamu alebo bocepreviru.

V niektorých štúdiách viedlo súbežné podávanie raltegraviru s darunavirom k miernemu zníženiu plazmatických koncentrácií darunaviru; mechanizmus tohto účinku nie je známy. Vplyv raltegraviru na plazmatické koncentrácie darunaviru sa však nezdá byť klinicky významný.

DUTREBIS sa nemá súbežne užívať s rifampicínom. Rifampicín znižuje plazmatické hladiny raltegraviru; vplyv na účinnosť raltegraviru nie je známy. Ak sa však nedá vyhnúť súbežnému podávaniu s rifampicínom, môže sa DUTREBIS zameniť za režim s jednotlivými liečivami (lamivudín

a raltegravir). Pokyny na dávkovanie si, prosím, prečítajte v súhrne charakteristických vlastností jednotlivých liečiv DUTREBISu. Vzhľadom na to, že sa raltegravir primárne metabolizuje prostredníctvom UGT1A1, pri súbežnom podávaní DUTREBISu so silnými induktormi UGT1A1 je potrebná opatnosť. Vplyv iných silných induktorov enzýmov metabolizujúcich liečivá, ako je fenytoín a fenobarbital, na UGT1A1 nie je známy. Menej silné induktory (napr. efavirenz, nevirapín, etravirín, rifabutín, glukokortikoidy, ľubovník bodkovaný, pioglitazón) sa môžu používať s DUTREBISom.

Súbežné podávanie DUTREBISu s liekmi, o ktorých je známe, že sú silnými inhibítormi UGT1A1 (napr. atazanavir), môže zvýšiť plazmatické hladiny raltegraviru. Slabšie inhibítory UGT1A1 (napr. indinavir, sachinavir) môžu tiež zvýšiť plazmatické hladiny raltegraviru, ale v menšej miere ako atazanavir. Ďalej môže plazmatické hladiny raltegraviru zvýšiť tenofovir, mechanizmus tohto účinku však nie je známy (pozri tabuľku 1). V klinických skúšaníach užívala veľká časť pacientov atazanavir a/alebo tenofovir, liečivá, ktoré vedú k zvýšeniu plazmatických hladín raltegraviru, v optimalizovaných základných režimoch. Bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov užívajúcich atazanavir a/alebo tenofovir bol vo všeobecnosti podobný bezpečnostnému profilu pacientov, ktorí neužívali tieto liečivá. Preto nie je potrebná úprava dávkovania DUTREBISu.

Súbežné podávanie DUTREBISu s antacidami obsahujúcimi dvojmočné kationy kovov môže cheláciou znížiť absorpciu raltegraviru, čo má za následok pokles plazmatických hladín raltegraviru. Užitie antacida obsahujúceho hliník alebo horčík do 6 hodín od podania raltegraviru významne znížilo plazmatické hladiny raltegraviru. Súbežné podávanie DUTREBISu s antacidami obsahujúcimi hliník a/alebo horčík sa preto neodporúča. Súbežné podávanie raltegraviru s antacidami obsahujúcimi uhličitan vápenatý znižuje plazmatické hladiny raltegraviru; táto interakcia sa však nepovažuje za klinicky významnú. Preto, ak sa DUTREBIS súbežne podáva s antacidami obsahujúcimi uhličitan vápenatý, nie je potrebná úprava dávkovania.

Súbežné podávanie DUTREBISu s inými liečivami, ktoré zvyšujú pH v žalúdku (napr. omeprazol a famotidín), môže zvýšiť rýchlosť absorpcie raltegraviru a viesť k zvýšeným plazmatickým hladinám raltegraviru (pozri tabuľku 1). Bezpečnostné profily v podskupine pacientov v skúšaníach fázy III užívajúcich inhibitory protónovej pumpy alebo H₂-antagonisty boli porovnateľné s bezpečnostnými profilmi u pacientov, ktorí tieto antacidy neužívali. Pri užívaní inhibítorov protónovej pumpy alebo H₂-antagonistov sa preto nevyžaduje žiadna úprava dávky DUTREBISu.

Interakcie medzi zložkami DUTREBISu a súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 1 nižšie.

Tabuľka 1
Údaje o farmakokinetických interakciách medzi jednotlivými zložkami DUTREBISu a inými liekmi

Liečivá podľa terapeutickej oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s DUTREBISom
ANTIETROVIOTIKÁ		
<i>Inhibítory proteázy (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 41 % C _{12h} raltegraviru ↑ 77 % C _{max} raltegraviru ↑ 24 % (inhibícia UGT1A1)	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu.
atazanavir/ritonavir/lamivudín	Interakcia sa neskúmala.	
tipranavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 24 % C _{12h} raltegraviru ↓ 55 % C _{max} raltegraviru ↓ 18 % (indukcia UGT1A1)	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu.
tipranavir/ritonavir/lamivudín	Interakcia sa neskúmala.	

Liečivá podľa terapeutického oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s DUTREBISom
Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)		
efavirenz/raltegravir (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↓ 36 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 21 % C _{max} raltegraviru ↓ 36 % (indukcia UGT1A1)	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu.
efavirenz/lamivudín	Interakcia sa neskúmala.	
etravirín/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 10 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 34 % C _{max} raltegraviru ↓ 11 % (indukcia UGT1A1) AUC etravirínu ↑ 10 % C _{12 h} etravirínu ↑ 17 % C _{max} etravirínu ↑ 4 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu ani etravirínu.
etravirín/DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamivudínu/300 mg raltegraviru)	AUC raltegraviru ↑ 8 % C _{max} raltegraviru ↑ 20 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 14 %	
Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)		
emtricitabín	Lieková interakcia sa neskúmala.	DUTREBIS sa neodporúča používať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi emtricitabín, keďže lamivudín (v DUTREBISe) aj emtricitabín sú analógy cytidínu (t.j. riziko intracelulárnych interakcií, pozri časť 4.4).
tenofovir/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 49 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 3 % C _{max} raltegraviru ↑ 64 % (mechanizmus interakcie neznámy) AUC tenofoviru ↓ 10 % C _{24 h} tenofoviru ↓ 13 % C _{max} tenofoviru ↓ 23 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu ani tenofovir-dizoproxilfumarátu.
tenofovir/lamivudín	Interakcia sa neskúmala.	
zidovudín/lamivudín	FK lamivudínu ↔ C _{max} zidovudínu ↑ 28 % AUC zidovudínu ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu ani zidovudínu.
zidovudín/raltegravir	Interakcia sa neskúmala.	
kladribín/raltegravir	Interakcia sa neskúmala.	Súbežné užívanie DUTREBISu s kladribínom sa neodporúča.
kladribín/lamivudín	Možná interakcia medzi lamivudínom a kladribínom vzhľadom na inhibíciu intracelulárnej fosforylácie kladribínu lamivudínom.	

Liečivá podľa terapeutického oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s DUTREBISom
Inhibítory CCR5		
maravirok/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 37 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 28 % C _{max} raltegraviru ↓ 33 % (mechanizmus interakcie neznámy) AUC maraviroku ↓ 14 % C _{12 h} maraviroku ↓ 10 % C _{max} maraviroku ↓ 21 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu ani maraviroku.
maravirok/lamivudín	Interakcia sa neskúmala.	
HCV ANTIVIROTIKÁ		
Inhibítory proteázy NS3/4A (PI)		
boceprevir/raltegravir (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↑ 4 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 25 % C _{max} raltegraviru ↑ 11 % AUC bocepreviru ↓ 2 % C _{8 h} bocepreviru ↓ 26 % C _{max} bocepreviru ↓ 4 % (mechanizmus interakcie neznámy)	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu ani bocepreviru.
boceprevir/lamivudín	Interakcia sa neskúmala.	
ANTIMIKROBIÁLNE LIEČIVÁ		
Antimykobakteriálne liečivá		
rifampicín/raltegravir (raltegravir 400 mg jednotlivá dávka)	AUC raltegraviru ↓ 40 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 61 % C _{max} raltegraviru ↓ 38 % (indukcia UGT1A1)	Súbežné podávanie rifampicínu s DUTREBISom sa neodporúča. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu s rifampicínom, DUTREBIS sa môže zameniť za režim s jednotlivými liečivami (lamivudín a raltegravir). Pokyny na dávkovanie si, prosím, prečítajte v súhrne charakteristických vlastností jednotlivých liečiv DUTREBISu (pozri časť 4.4).
rifampicín/lamivudín	Interakcia sa neskúmala.	
trimetoprim/sulfametoxazol/ raltegravir	Interakcia sa neskúmala.	Pokiaľ pacient nemá poruchu funkcie obličiek, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu ani trimetoprimu/sulfametoxazolu (pozri časť 4.2). Má sa predísť súbežnému podávaniu DUTREBISu s vysokými dávkami kotrimoxazolu na liečbu pneumónie spôsobenej <i>Pneumocystis carinii</i> (PCP) a toxoplazmózy.
trimetoprim/sulfametoxazol/ lamivudín	AUC lamivudínu ↑ 40 % FK trimetoprimu ↔ FK sulfametoxazolu ↔	

Liečivá podľa terapeutického oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s DUTREBISom
SEDATÍVA		
midazolam/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC midazolamu ↓ 8 % C _{max} midazolamu ↑ 3 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu ani midazolamu. Tieto výsledky ukazujú, že raltegravir nie je induktor ani inhibitor CYP3A4, a preto sa pri raltegravire nepredpokladá, že ovplyvní farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4.
midazolam/lamivudín	Interakcia sa neskúmala.	
ANTACIDÁ OBSAHUJÚCE KATIÓNY KOVOV		
antacidum obsahujúce hydroxid hliníka a horčíka/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 49 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 63 % C _{max} raltegraviru ↓ 44 % <u>2 hodiny pred podaním raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 51 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 56 % C _{max} raltegraviru ↓ 51 % <u>2 hodiny po podaní raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 30 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 57 % C _{max} raltegraviru ↓ 24 % <u>5 hodín pred podaním raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 13 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 50 % C _{max} raltegraviru ↓ 10 % <u>6 hodín po podaní raltegraviru</u> AUC raltegraviru ↓ 11 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 49 % C _{max} raltegraviru ↓ 10 % (chelácia katiónov kovov)	Antacidá obsahujúce hliník alebo horčík znižujú plazmatické hladiny raltegraviru. Súbežné podávanie DUTREBISu s antacidami obsahujúcimi hliník a/alebo horčík sa neodporúča.
antacidum obsahujúce hydroxid hliníka a horčíka/lamivudín	Interakcia sa neskúmala.	
antacidum obsahujúce uhličitan vápenatý/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↓ 55 % C _{12 h} raltegraviru ↓ 32 % C _{max} raltegraviru ↓ 52 % (chelácia katiónov kovov)	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu.
antacidum obsahujúce uhličitan vápenatý/lamivudín	Interakcia sa neskúmala.	

Liečivá podľa terapeutickej oblasti	Interakcia (mechanizmus, ak je známy)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s DUTREBISom
H2-ANTAGONISTY A INHIBÍTOREY PROTÓNOVEJ PUMPY		
omeprazol/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 37 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 24 % C _{max} raltegraviru ↑ 51 % (zvýšená rozpustnosť)	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu.
omeprazol/lamivudín	Interakcia sa neskúmala.	
famotidín/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC raltegraviru ↑ 44 % C _{12 h} raltegraviru ↑ 6 % C _{max} raltegraviru ↑ 60 % (zvýšená rozpustnosť)	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu.
famotidín/lamivudín	Interakcia sa neskúmala.	
HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA		
etinylestradiol norelgestromín/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC etinylestradiolu ↓ 2 % C _{max} etinylestradiolu ↑ 6 % AUC norelgestromínu ↑ 14 % C _{max} norelgestromínu ↑ 29 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu ani hormonálnych kontraceptív (na báze estrogénu a/alebo progesterónu).
etinylestradiol norelgestromín/lamivudín	Interakcia sa neskúmala.	
OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ		
metadón/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrát denne)	AUC metadónu ↔ C _{max} metadónu ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania DUTREBISu ani metadónu.
metadón/lamivudín	Interakcia sa neskúmala.	

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

DUTREBIS sa nemá užívať počas gravidity.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití raltegraviru u gravidných žien; veľké množstvo údajov o gravidných ženách, ktorým sa podával lamivudín (viac ako 1 000 pôrodov po expozícii liečivu), však naznačuje neprítomnosť toxických účinkov spojených s malformáciami. Štúdie s raltegravirom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe.

U pacientok koinfikovaných hepatitídou, ktoré sa liečia DUTREBISom a ktoré následne otehotnejú, sa má zvážiť možnosť opätovného výskytu hepatitídy po vysadení DUTREBISu.

Mitochondriálna dysfunkcia

In vitro a *in vivo* sa preukázalo, že nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy spôsobujú rozny stupeň poškodenia mitochondrií. Prípady mitochondriálnej dysfunkcie boli hlásené u dočiat vystavených nukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4).

Register gravidít s antiretrovírusovou terapiou

Aby bolo možné sledovať účinky na matku-plod u pacientok, u ktorých došlo k neúmyselnému podaniu DUTREBISu počas gravidity, bol založený Register gravidít s antiretrovírusovou terapiou. Lekári sú vyzvaní registrovať pacientky v tomto registri.

Ako všeobecné pravidlo pri rozhodovaní o použití antiretrovírusových liečiv na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca sa majú na stanovenie bezpečnosti pre plod vziať do úvahy údaje u zvierat, ako aj klinická skúsenosť u gravidných žien.

Laktácia

Dojčenie sa počas užívania DUTREBISu neodporúča. Ako všeobecné pravidlo sa odporúča, aby matky infikované HIV svoje deti nedojčili, aby sa predišlo prenosu HIV.

Po perorálnom podaní sa lamivudín vylučoval do materského mlieka v podobných koncentráciách, ako sú koncentrácie zistené v sére.

Nie je známe, či sa raltegravir vylučuje do ľudského mlieka. Raltegravir sa však vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov. U potkanov pri dávke 600 mg/kg/deň matkám boli priemerné koncentrácie liečiva v mlieku približne trojnásobne vyššie ako v plazme matky.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku DUTREBISu na fertilitu. Pri dávkach do 600 mg/kg/deň, ktoré viedli k 3-násobne vyššej expozícii, ako je expozícia pri odporúčaných dávkach pre ľudí, sa u samcov a samíc potkana nepozoroval žiadny účinok na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U niektorých pacientov sa počas liečby režimami obsahujúcimi raltegravir hlásil závrat, ktorý môže ovplyvniť schopnosť niektorých pacientov viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

U pacientov sa nevykonali osobitné klinické štúdie s DUTREBISom. Bezpečnostný profil DUTREBISu je založený na údajoch o bezpečnosti jednotlivých zložiek DUTREBISu (lamivudín a raltegravir).

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené počas liečby lamivudínom sú bolesť hlavy, nevoľnosť, malátnosť, únava, nazálne prejavy a príznaky, kašeľ a kašeľ. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby raltegravirom boli bolesť hlavy a nevoľnosť.

Pri užívaní nukleozidových analógov boli hlásené prípady laktátovej acidózy, niekedy smrteľné, zvyčajne spojené s ťažkou hepatomegáliou a steatózou pečene (pozri časť 4.4).

U pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou a u pacientov, ktorí nemali skúsenosť s liečbou, a ktorým bol nasadený raltegravir spolu s inými antiretrovírusovými liečivami, bola hlásená rakovina. Išlo o špecifické typy a ryky rakoviny, aké sa očakávajú vo vysoko imunodeficientnej populácii. Riziko vzniku rakoviny bolo v týchto štúdiách podobné v skupinách dostávajúcich raltegravir a v skupinách dostávajúcich porovnávané liečivá.

U jedincov liečených raltegravirom sa pozorovali abnormálne laboratórne hodnoty kreatínkinázy stupňa 2 – 4. Bola hlásená myopatia a rabdomyolýza. U pacientov, ktorí v minulosti mali myopatiu alebo rabdomyolýzu alebo majú akékoľvek predurčujúce faktory vrátane iných liekov spojených s týmito ochoreniami, sa má DUTREBIS používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

CART bola u pacientov s HIV spojená s redistribúciou telesného tuku (lipodystrofiou), ktorá zahŕňala stratu periférneho podkožného tuku a podkožného tuku v oblasti tváre, zvýšený intraabdominálny a viscerálny tuk, hypertrofiu prsníkov a akumuláciu tuku v dorzocervikálnej oblasti (tzv. byvolí hrb).

CART bola spojená s metabolickými abnormalitami, ako sú hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, inzulínová rezistencia, hyperglykémia a hyperlaktatémia (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne známymi rizikovými faktormi, pokročilým ochorením HIV alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež hlásené autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba) objavujúce sa v stave imunitnej reaktívácie; avšak hlásený čas ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu objaviť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Počas liečby ochorenia HIV lamivudínom a/alebo raltegravírom (samotným alebo v kombinácii s inou ART) sa hlásili nasledujúce nežiaduce reakcie.

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách a počas skúseností po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Lamivudín a/alebo raltegravir (samotný alebo v kombinácii s inou ART)*
Infekcie a nákazy	menej časté	genitálny herpes, folikulitída, gastroenteritída, herpes simplex, infekcia herpes vírusom, herpes zoster, chrípka, absces lymfatickej uzliny, molluscum contagiosum, nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	menej časté	kožný papilóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	menej časté	anémia z nedostatku železa, bolesť lymfatickej uzliny, lymfadenopatia, neutropénia a anémia (obidve boli občas ťažké), trombocytopénia
	veľmi zriedkavé	čistá aplázia erytrocytov
Poruchy imunitného systému	menej časté	syndróm rekonštitúcie imunitného systému, precitlivenosť na liečivo, precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	znížená chuť do jedla
	menej časté	kachexia, diabetes mellitus, dyslipidémia, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hyperlipidémia, hyperfágia, zvýšená chuť do jedla, polydipsia, porucha telesného tuku
Psychické poruchy	časté	abnormálne sny, insomnia, nočná mora, abnormálne správanie, depresia
	menej časté	mentálna porucha, pokus o samovraždu, úzkosť, stav zmätenosti, depresívna nálada, depresívna epizóda a recidivujúca depresívna porucha, stredná insomnia, zmena nálady, záchvat paniky, porucha spánku, samovražedné myšlienky, samovražedné správanie (obzvlášť u pacientov s psychickým ochorením v anamnéze)
Poruchy nervového systému	časté	závrat, bolesť hlavy, psychomotorická hyperaktivita
	menej časté	amnézia, syndróm karpálneho tunela, kognitívna porucha, porucha pozornosti, posturálny závrat, porucha chuti, hypersomnia, hypostézia, letargia, porucha pamäti, migréna, periférna neuropatia, parestézia, somnolencia, tenzná bolesť hlavy, tras, slabá kvalita spánku
Poruchy oka	menej časté	porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	časté	vertigo
	menej časté	tinnitus

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Lamivudín a/alebo raltegravir (samotný alebo v kombinácii s inou ART)*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	menej časté	palpitácie, sínusová bradykardia, ventrikulárne extrasystoly
Poruchy ciev	menej časté	nával tepla, hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	kašeľ, nazálna kongescia
	menej časté	dysfónia, epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	abdominálna distenzia, hnačka, flatulencia, nevoľnosť, vracanie, dyspepsia, bolesť alebo kŕče brucha
	menej časté	gastritída, abdominálny diskomfort, bolesť v hornej časti brucha, citlivosť v oblasti brucha, anorektálny diskomfort, zápcha, sucho v ústach, diskomfort v epigastriu, erozívna duodenitída, eruktácia, gastroezofageálna refluxná choroba, gingivitída, glositída, odynofágia, pankreatitída, peptický vred, krvácanie z rekta
Poruchy pečene a žlčových ciest	menej časté	hepatitída, steatóza pečene, alkoholická hepatitída, zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka, alopecia
	menej časté	akné, akneiformná dermatitída, suchá koža, erytém, ochabnutie tváre, hyperhidróza, lipoatrofia, získaná lipodystrofia, lipohypertrofia, nočné potenie, prurigo, pruritus, generalizovaný pruritus, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, pruritická vyrážka, kožná lézia, urtikária, xeroderma, Stevensov-Johnsonov syndróm, liekový exantém s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
	zriedkavé	angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	arthralgia, svalové poruchy
	menej časté	artritída, bolesť chrbta, bolesť v boku, muskuloskeletálna bolesť, myalgia, bolesť krku, osteopénia, bolesť v končatine, tendonitída, rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	zlyhanie obličiek, nefritída, nefrolitiáza, noktúria, renálna cysta, porucha funkcie obličiek, tubulointersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	erektálna dysfunkcia, gynekomastia, príznaky menopauzy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	asténia, únava, malátnosť, horúčka
	menej časté	diskomfort v hrudníku, triaška, opuch tváre, zväčšenie tukového tkaniva, pocit nervozity, submandibulárna masa, periférny edém, bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	atypické lymfocyty, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (AST, ALT), zvýšenie hladín triglyceridov v krvi, zvýšenie hladín lipázy, zvýšená hladina pankreatickej amylázy v krvi

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Lamivudín a/alebo raltegravir (samotný alebo v kombinácii s inou ART)*
	menej časté	zníženie absolútneho počtu neutrofilov, zvýšenie hladiny alkalickéj fosfatázy, zníženie hladiny albumínu v krvi, zvýšenie hladiny amylázy v krvi, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenie hladiny cholesterolu v krvi, zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi, zvýšenie hladiny glukózy v krvi, zvýšenie hladiny urey v krvi, zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy, zvýšenie hladiny glukózy v krvi nalačno, prítomnosť glukózy v moči, zvýšenie hladiny lipoproteínu s vysokou hustotou, zvýšenie protrombínového času korigovaného podľa ISI, zvýšenie hladiny lipoproteínu s nízkou hustotou, zníženie počtu trombocytov, prítomnosť erytrocytov v moči, zväčšenie obvodu pása, zvýšenie hmotnosti, zníženie počtu leukocytov
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	menej časté	náhodné predávkovanie
* Údaje o nežiaducej reakcii boli pozbierané na základe každej jednotlivej zložky DUTREBISu.		

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Pri každej z nasledujúcich klinických nežiaducich reakcií hlásených pre raltegravir sa objavil minimálne jeden závažný výskyt: genitálny herpes, anémia, syndróm rekonštitúcie imunitného systému, depresia, mentálna porucha, pokus o samovraždu, gastritída, hepatitída, zlyhanie obličiek, náhodné predávkovanie.

V klinických štúdiách u pacientov dostávajúcich raltegravir, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, sa v režimoch obsahujúcich raltegravir a darunavir častejšie pozorovala vyrážka bez ohľadu na kauzalitu, v porovnaní s režimami obsahujúcimi raltegravir bez darunaviru alebo darunavir bez raltegraviru. Vyrážka považovaná skúšajúcim za súvisiacu s liekom sa objavila v podobných mierach výskytu. Miery výskytu vyrážky upravené na expozíciu (všetky príčiny) boli 10,9 pri raltegravire + darunavir, 4,2 pri raltegravire bez darunaviru a 3,6 pri darunavire bez raltegraviru na 100 patientskych rokov (PYR) a miery výskytu vyrážky súvisiacej s liekom boli 2,4, 1,1 a 2,3 v uvedenom poradí na 100 PYR. Vyrážky pozorované v klinických štúdiách boli miernej až strednej závažnosti a neviedli k vysadeniu liečby (pozri časť 4.4).

Pacienti koinfikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

Pacientom, ktorí už mali skúsenosť s liečbou (N = 114/699 alebo 16 %; HBV = 6 %, HCV = 9 %, HBV+HCV = 1 %), a u pacientom, ktorí nemali skúsenosť s liečbou (N = 34/563 alebo 6 %; HBV = 4 %, HCV = 2 %, HBV+HCV = 0,2 %) a ktorí mali chronickú (ale nie akútnu) aktívnu koinfekciu hepatitídou B a/alebo hepatitídou C, bolo povolené zaradiť sa do skúšania raltegraviru III. fázy za predpokladu, že vyšetrenia východiskovej funkcie pečene neprekročili 5-násobok hornej hranice normálnu. Vo všeobecnosti bol bezpečnostný profil raltegraviru u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C podobný profilu u pacientov bez koinfekcie vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C, hoci miery abnormalít AST a ALT boli v oboch liečebných skupinách o niečo vyššie v podskupine s koinfekciou vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C. U pacientov, ktorí už mali skúsenosť s liečbou, sa abnormálne laboratórne hodnoty stupňa 2 alebo vyššieho, čo vyjadruje stupeň zhoršenia oproti východiskovým hodnotám AST, ALT alebo celkového bilirubínu, vyskytli v 96. týždni u 29 %, 34 %, resp. 13 % súbežne infikovaných pacientov liečených raltegravirom, oproti 11 %, 10 %, resp. 9 % všetkých ostatných pacientov liečených raltegravirom. U pacientov bez predchádzajúcej skúsenosti s liečbou sa abnormálne laboratórne hodnoty stupňa 2 alebo vyššieho, čo vyjadruje stupeň zhoršenia oproti východiskovým hodnotám AST, ALT alebo celkového bilirubínu, vyskytli v 240. týždni u 22 %, 44 %, resp. 17 % súbežne infikovaných pacientov liečených raltegravirom, oproti 13 %, 13 %, resp. 5 % všetkých ostatných pacientov liečených raltegravirom.

Počas dohl'adu po uvedení raltegraviru na trh sa identifikovali nasledovné nežiaduce reakcie: trombocytopenia, samovražedné myšlienky, samovražedné správanie (obzvlášť u pacientov s psychickým ochorením v anamnéze), zlyhanie pečene, Stevensov-Johnsonov syndróm, liekový exantém s eozinofiiliou a systémovými príznakmi (DRESS), rabdomyolýza.

Pediatrická populácia

DUTREBIS sa nemá používať u detí mladších ako 6 rokov alebo u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg z dôvodu požiadaviek na dávkovanie na základe telesnej hmotnosti v tejto populácii pacientov (pozri časť 5.2).

Raltegravir sa skúmal u 126 detí a dospelých infikovaných HIV-1 vo veku od 2 do 18 rokov so skúsenosťou s antiretrovírusovou terapiou v kombinácii s inými antiretrovírusovými liečivami v štúdiu IMPAACT P1066 (pozri časti 5.1 a 5.2). 96 zo 126 pacientov dostávalo odporúčanú dávku raltegraviru.

U týchto 96 detí a dospelých boli frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s liekom do 48. týždňa porovnateľné s nežiaducimi reakciami, ktoré sa pozorovali u dospelých.

U jedného pacienta sa vyskytli klinické nežiaduce reakcie psychomotorickej hyperaktivity 3. stupňa, abnormálne správanie a insomnia, ktoré súviseli s liekom; u jedného pacienta sa objavila závažná alergická vyrážka 2. stupňa súvisiaca s liekom.

U jedného pacienta sa objavili laboratórne abnormality, hladiny AST 4. stupňa a hladiny ALT 3. stupňa, ktoré súviseli s liekom a ktoré sa považovali za závažné.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Podanie veľmi vysokých dávok lamivudínu nevyvolalo v štúdiách akútnej toxicity na zvieratách žiadnu orgánovú toxicitu. O následkoch akútneho predávkovania u ľudí je k dispozícii len obmedzené množstvo informácií. Nevyskytli sa žiadne úmrtia a pacienti sa uzdravili. Po takomto predávkovaní sa nepozorovali žiadne špecifické prejavy alebo príznaky.

V prípade predávkovania je opodstatnené použiť štandardné podporné opatrenia, napr. odstrániť nevstrebávaný materiál z gastrointestinálneho traktu, využiť klinické sledovanie (vrátane získania elektrokardiogramu) a v prípade potreby začať podpornú liečbu.

Keďže je lamivudín dialyzovateľný, môže sa v liečbe predávkovania využiť kontinuálna hemodialýza, hoci sa to priamo neskúmalo.

K dispozícii nie sú žiadne špecifické informácie týkajúce sa liečby predávkovania raltegravírom.

Je potrebné vziať do úvahy, že raltegravir je na klinické použitie k dispozícii vo forme draselnej soli. Rozsah v akom je raltegravir dialyzovateľný nie je známy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie; antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie, ATC kód: J05AR16

Mechanizmus účinku

Lamivudín je nukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy (NRTI), ktorý je účinný proti vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV) a vírusu hepatitídy B (HBV).

Raltegravir je inhibitor prenosu reťazcov integrázou účinný proti vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV-1).

Antivírusová aktivita *in vitro*

Údaje *in vitro* naznačujú, že pokračovanie v antiretrovírusovom režime s lamivudínom aj napriek vzniku M184V môže poskytnúť reziduálny antiretrovírusový účinok (pravdepodobne pre narušenú replikačnú schopnosť vírusu). Klinický význam týchto zistení nie je stanovený.

Raltegravir v koncentráciách 31 ± 20 nmol/l viedol k 95% inhibícii (IC_{95}) replikácie HIV-1 (v porovnaní s neliečenou kultúrou infikovanou vírusom) v ľudských T-lymfoidných bunkových kultúrach infikovaných na bunkovú líniu adaptovaným HIV-1 variantom H9IIB. Okrem toho raltegravir inhiboval vírusovú replikáciu v kultúrach mitogénom aktivovaných ľudských mononukleárov z periférnej krvi infikovaných rôznymi primárnymi klinickými izolátmi HIV-1 vrátane izolátov z 5 podtypov non-B a izolátov rezistentných voči inhibitorom reverznej transkriptázy a inhibitorom proteázy. V teste s jedným cyklom infekcie raltegravir inhiboval infekciu 23 izolátmi HIV reprezentujúcimi 5 podtypov non-B a 5 cirkulujúcich rekombinantných foriem s hodnotami IC_{50} v rozsahu od 5 do 12 nmol/l.

Rezistencia

Rezistencia HIV-1 na lamivudín zahŕňa vývoj zmeny aminokyseliny M184V blízko aktívneho miesta vírusovej reverznej transkriptázy (RT). Tento variant vzniká *in vitro* aj u pacientov infikovaných vírusom HIV liečených antiretrovírusovou terapiou obsahujúcou lamivudín. Mutanty M184V vykazujú značne redukovanú citlivosť na lamivudín a ukazujú zmenšenú vírusovú replikačnú schopnosť *in vitro*. Štúdie *in vitro* naznačujú, že vírusové izoláty rezistentné na zidovudín sa môžu stať citlivými na zidovudín, ak súčasne získajú rezistenciu na lamivudín. Klinická relevancia týchto zistení však naďalej zostáva nedostatočne definovaná.

Skrížená rezistencia vyvolaná M184V RT je obmedzená v rámci antiretrovírusových látok z triedy nukleozidových inhibítorov. Zidovudín a stavudín si zachovávajú svoje antiretrovírusové účinky proti vírusu HIV-1 rezistentnému na lamivudín. Abakavir si zachováva svoje antiretrovírusové účinky proti vírusu HIV-1 rezistentnému na lamivudín, ktorý prechováva len mutáciu M184V. Mutant M184V RT vykazuje < 4-násobné zníženie v citlivosti na didanozín; klinický význam týchto zistení nie je známy. Testovanie citlivosti *in vitro* nie je štandardizované a výsledky sa môžu líšiť v závislosti od metodologických faktorov.

Lamivudín vykazuje nízku cytotoxicitu na periférne krvné lymfocyty, na stanovené lymfocytové a monocyto-makrofágové bunkové línie a na množstvo dreňových progenitorových buniek *in vitro*.

Väčšina vírusov izolovaných od pacientov, u ktorých raltegravir zlyhal, mala vysokú úroveň rezistencie voči raltegraviru vyplývajúcu z prítomnosti dvoch alebo viacerých mutácií. Väčšina mala charakteristickú mutáciu 155. aminokyseliny (N155 zamenená za H), 148. aminokyseliny (Q148 zamenená za H, K alebo R) alebo 143. aminokyseliny (Y143 zamenená za H, C alebo R), popri jednej alebo viacerých ďalších mutáciách integrázy (napr. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Charakteristické mutácie znižujú citlivosť vírusu voči raltegraviru a prítomnosť ďalších mutácií má za následok ďalší pokles citlivosti voči raltegraviru. Faktory, ktoré znižovali pravdepodobnosť vzniku rezistencie, zahŕňali nižšiu základnú vírusovú záťaž a použitie iných účinných antiretrovírusových liečiv. Mutácie spôsobujúce rezistenciu na raltegravir vo všeobecnosti spôsobujú aj rezistenciu na elvitegravir, inhibitor prenosu reťazcov integrázou. Mutácie 143. aminokyseliny spôsobujú väčšiu rezistenciu na raltegravir ako na elvitegravir a mutácia E92Q spôsobuje väčšiu rezistenciu na elvitegravir ako na raltegravir. Pri vírusoch s mutáciou 148. aminokyseliny spolu s jednou alebo viacerými inými mutáciami rezistencie na raltegravir sa môže vyskytnúť aj klinicky významná rezistencia na dolutegravir.

Klinická účinnosť lamivudínu

V klinických skúšaní sa preukázalo, že lamivudín v kombinácii so zidovudínom znižuje vírusovú záťaž HIV-1 a zvyšuje počet CD4 buniek. Záverečné klinické údaje naznačujú, že lamivudín v kombinácii so zidovudínom má za následok významný pokles rizika progresie ochorenia a mortality.

Klinické skúšania dokázali, že kombinácia lamivudín a zidovudín oddiaľuje objavenie sa izolátov rezistentných na zidovudín u jedincov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie.

Lamivudín bol do značnej miery používaný ako komponent antiretrovírusovej kombinovanej terapie s inými antiretrovírusovými látkami tej istej triedy (NRTI) alebo iných tried (PI, nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy, inhibitory integrázy).

Viacieková antiretrovírusová terapia obsahujúca lamivudín sa ukázala byť účinnou u pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie ako aj u pacientov, u ktorých boli prítomné vírusy obsahujúce mutácie M184V.

Vzťah medzi citlivosťou HIV na lamivudín *in vitro* a klinickou odpoveďou na liečbu obsahujúcu lamivudín sa stále skúma.

Lamivudín sa špecificky neskúmal u pacientov s HIV súbežne infikovaných HBV.

Klinická účinnosť raltegraviru

Dôkaz účinnosti raltegraviru bol založený na analýzách 96-týždňových údajov z dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaní (BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2, Protokoly 018 a 019) u dospelých pacientov infikovaných HIV-1, ktorí už mali skúsenosť s antiretrovírusovou terapiou, a na analýze 240-týždňových údajov z randomizovaného, dvojito zaslepeného, aktívnym komparátorom kontrolovaného skúšania (STARTMRK, Protokol 021) u dospelých pacientov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej skúsenosti s antiretrovírusovou terapiou.

Dospelí pacienti, ktorí už mali skúsenosť s liečbou

BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 (multicentrické randomizované dvojito zaslepené placebom kontrolované skúšania) hodnotili bezpečnosť a antiretrovírusovú účinnosť raltegraviru 400 mg dvakrát denne oproti placebo v kombinácii s optimalizovanou základnou liečbou (OBT) u pacientov infikovaných HIV vo veku 16 rokov a starších s dokumentovanou rezistenciou na minimálne jeden liek v každej z 3 tried (NRTI, NNRTI, PI) antiretrovírusovej terapie. Pred randomizáciou zvolil investigátor OBT na základe pacientovej doterajšej liečebnej anamnézy, ako aj na základe východiskového testovania genotypovej a fenotypovej vírusovej rezistencie.

Demografia (pohlavie, vek a rasa) a východiskové charakteristiky pacientov boli medzi skupinami dostávajúcimi raltegravir 400 mg dvakrát denne a placebo porovnateľné. Pacienti boli v minulosti vystavení mediánu 12 antiretrovírotík počas mediánu 10 rokov. V rámci OBT sa použil medián 4 ART.

Výsledky 48-týždňových a 96-týždňových analýz

Stále výsledky (48. týždeň a 96. týždeň) u pacientov s odporúčanou dávkou raltegraviru 400 mg dvakrát denne zo zlúčených skúšaní BENCHMRK 1 a BENCHMRK 2 sú znázornené v tabuľke 2.

Tabuľka 2
Výsledky účinnosti v 48. a 96. týždni

BENCHMRK 1 a 2 zlučené	48. týždeň		96. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Percento HIV-RNA < 400 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kópií/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kópií/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Počet CD4 ≤ 50 buniek/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 a ≤ 200 buniek/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 buniek/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Skóre citlivosti (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	75 (69, 83)	31 (22, 42)
2 a vyššie	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Percento HIV-RNA < 50 kópií/ml (95 % IS)				
Všetci pacienti [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kópií/ml	48 (40, 56)	15 (9, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kópií/ml	73 (68, 78)	43 (33, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Počet CD4 ≤ 50 buniek/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 a ≤ 200 buniek/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 buniek/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Skóre citlivosti (GSS) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	57 (49, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 a vyššie	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Priemerná zmena počtu CD4 buniek (95 % IS), bunky/mm³				
Všetci pacienti [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kópií/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kópií/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Počet CD4 ≤ 50 buniek/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 a ≤ 200 buniek/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 buniek/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Skóre citlivosti (GSS) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)
2 a vyššie	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

[†] Pacient, ktorý nedokončil štúdiu, sa posudzuje ako zlyhanie: pacienti, ktorí predčasne prerušili, sú následne považovaní za neúspešných. Hlásené je percento pacientov s odpoveďou a príslušný 95 % interval spoľahlivosti (IS).

[‡] Pri analýze podľa prognostických faktorov sa pre percentá < 400 a 50 kópií/ml virologické zlyhania prenášali (carried forward). Pre priemerné zmeny počtu CD4 sa na virologické zlyhania použila metóda prenosu východiskovej hodnoty (baseline-carry-forward).

[§] Skóre genotypovej citlivosti (GSS) bolo definované ako súčet perorálnych ART v optimalizovanej základnej liečbe (OBT), na ktoré vírusový izolát pacienta vykazoval genotypovú citlivosť na základe testu genotypovej rezistencie. Použitie enfuvirtidu v OBT u pacientov, ktorí nemali predchádzajúcu skúsenosť s enfuvirtidom, sa počítalo ako jeden účinný liek v OBT. Podobne sa použitie darunaviru v OBT u pacientov doteraz neliečených darunavirom počítalo ako jeden účinný liek v OBT.

Raltegravir dosiahol virologické odpovede (pri použití prístupu: pacient, ktorý nedokončil=zlyhanie) HIV RNA < 50 kópií/ml v 16. týždni u 61,7 % pacientov, v 48. týždni u 62,1 % pacientov a v 96. týždni u 57,0 %. U niektorých pacientov došlo medzi 16. a 96. týždňom k opätovnému vírusovému nárastu. Faktory spojené so zlyhaním zahŕňajú vysokú počiatočnú vírusovú záťaž a OBT, ktorá nezahŕňala aspoň jedno účinné liečivo.

Prechod na raltegravir

Skúšania SWITCHMRK 1 a 2 (Protokoly 032 a 033) hodnotili pacientov infikovaných HIV, ktorí dostávali supresívnu (skrining HIV RNA < 50 kópií/ml; stabilný režim > 3 mesiace) liečbu s lopinavirom 200 mg (+) ritonavírom 50 mg 2 tablety dvakrát denne plus najmenej 2 nukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy, a randomizovali ich v pomere 1:1 tak, aby pokračovali v užívaní lopinaviru (+) ritonaviru 2 tablety dvakrát denne (n = 174, resp. n = 178) alebo sa lopinavir (+) ritonavir nahradili raltegravírom 400 mg dvakrát denne (n = 174, resp. n = 176). Pacienti s virologickým zlyhaním v anamnéze neboli vylúčení a počet predchádzajúcich antiretrovirových terapií nebol obmedzený.

Tieto skúšania boli ukončené po primárnej analýze účinnosti v 24. týždni, pretože sa im nepodarilo preukázať noninferioritu raltegraviru oproti lopinaviru (+) ritonaviru. V oboch štúdiách sa v 24. týždni supresia HIV RNA na menej ako 50 kópií/ml udržala u 84,4 % pacientov v skupine s raltegravírom oproti 90,6 % v skupine s lopinavirom (+) ritonavírom (pacienti, ktorí nedokončili štúdiu = zlyhanie). O potrebe podávať raltegravir s iným ďalším liečivom, pozri časť 4.4.

Dospelí pacienti bez predchádzajúcej skúsenosti s liečbou

STARTMRK (multicentrické randomizované, dvojito zaslepené, aktívnym komparátorom kontrolované skúšanie) hodnotilo bezpečnosť a antiretrovirovú účinnosť raltegraviru 400 mg dvakrát denne oproti efavirenzu 600 mg večer pred spaním, v kombinácii s emtricitabínom (+) tenofovirom, u pacientov infikovaných HIV bez predchádzajúcej skúsenosti s liečbou s HIV RNA > 5 000 kópií/ml. Randomizácia bola stratifikovaná podľa skríningu hladiny HIV RNA ($\leq 50\,000$ kópií/ml a > 50 000 kópií/ml) a podľa infekcie hepatitídou B alebo C (pozitívna alebo negatívna).

Demografia (pohlavie, vek a rasa) a východiskové charakteristiky pacientov boli medzi skupinou užívajúcou raltegravir 400 mg dvakrát denne a skupinou, ktorá užívala efavirenz 600 mg večer pred spaním, porovnateľné.

Výsledky 48-týždňových a 240-týždňových analýz

Pokiaľ ide o primárny cieľový ukazovateľ účinnosti, podiel (%) pacientov, ktorí dosiahli HIV RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni, bol 241/289 (83,4 %) v skupine užívajúcej raltegravir a 230/281 (81,9 %) v skupine užívajúcej efavirenz. Terapeutický rozdiel (raltegravir – efavirenz) bol 4,2 % s príslušným 95 % IS (-1,9, 10,3), čo potvrdzuje, že raltegravir je noninferiorný oproti efavirenzu (hodnota p pre noninferioritu < 0,001). Terapeutický rozdiel (raltegravir – efavirenz) v 240. týždni bol 9,5 %, s príslušným 95 % IS (1,7, 17,3). Výsledky v 48. týždni a 240. týždni u pacientov užívajúcich odporúčanú dávku raltegraviru 400 mg dvakrát denne zo skúšania STARTMRK sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3
Výsledky účinnosti v 48. a 240. týždni

Skúšanie STARTMRK	48. týždeň		240. týždeň	
	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N = 281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N = 282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N = 281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N = 282)
Percento HIV-RNA < 50 kópií/ml (95 % IS) Všetci pacienti [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Východisková charakteristika [‡]				
HIV-RNA > 100 000 kópií/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100\,000$ kópií/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)

Skúšanie STARTMRK		48. týždeň		240. týždeň	
Parameter		Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N = 281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N = 282)	Raltegravir 400 mg dvakrát denne (N = 281)	Efavirenz 600 mg večer pred spaním (N = 282)
Počet CD4	≤ 50 buniek/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
	> 50 a ≤ 200 buniek/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
	> 200 buniek/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Vírusový podtyp	vetvy B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
	nepatriaci do vetvy B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Priemerná zmena počtu CD4 buniek (95 % IS), bunky/mm³					
	Všetci pacienti [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
	Východisková charakteristika [‡]				
	HIV-RNA $> 100\,000$ kópií/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	352 (330, 435)	329 (293, 364)
	$\leq 100\,000$ kópií/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Počet CD4	≤ 50 buniek/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
	> 50 a ≤ 200 buniek/mm ³	193 (169, 217)	175 (141, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
	> 200 buniek/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Vírusový podtyp	vetvy B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
	nepatriaci do vetvy B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)
[†] Pacient, ktorý nedokončil štúdiu, sa posudzuje ako zlyhanie: pacienti, ktorí predčasne prerušili, sú následne považovaní za neúspešných. Hlásené je percento pacientov, ktorí sa nachádzajú v 95 % intervale spoľahlivosti (IS). [‡] Na analýzu podľa prognostických faktorov sa pre percentá < 50 a 400 kópií/ml virologické zlyhanie prenášali (carried forward). Pre priemerné zmeny počtu CD4 sa na virologické zlyhanie použila metóda prenosu východiskovej hodnoty (baseline-carry-forward). Poznámky: Analýza vychádza zo všetkých dostupných údajov. Raltegravir a efavirenz sa podávajú s emtricitabínom (+) tenofovirom.					

Pediatrická populácia

DUTREBIS sa nemá používať u detí mladších ako 6 rokov alebo u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg z dôvodu požiadaviek na dávkovanie na základe telesnej hmotnosti v tejto populácii pacientov (pozri časť 5.2).

IMPAACT P1066 je otvorené multicentrické skúšanie fázy I/II na zhodnotenie farmakokinetického profilu, bezpečnosti, znášanlivosti a účinnosti raltegraviru u detí infikovaných HIV. Do tejto štúdie boli zaradených 126 detí a dospievajúcich vo veku od 2 do 18 rokov so skúsenosťou s liečbou.

Pacienti boli rozdelení podľa veku, zaradovali sa najprv dospievajúci a následne potom mladšie deti. Pacienti dostávali buď 400 mg v liekovej forme tabliet (vek od 6 do 18 rokov), alebo liekovú formu žuvacie tablety (vek od 2 do menej ako 12 rokov). Raltegravir sa podával s optimalizovaným základným režimom.

Úvodné obdobie hľadania dávky zahŕňalo intenzívne farmakokinetické hodnotenie. Výber dávky vychádzal z dosiahnutia podobnej plazmatickej expozície a minimálnej koncentrácie raltegraviru, aké sa pozorovali u dospelých a z akceptovateľnej krátkodobej bezpečnosti. Po výbere dávky boli na posúdenie dlhodobej bezpečnosti, znášanlivosti a účinnosti zaradení ďalší pacienti. 96 zo 126 pacientov dostávalo odporúčanú dávku raltegraviru (pozri časť 4.2).

Tabuľka 4
Východiskové charakteristiky a výsledky účinnosti v 24. a 48. týždni skúšania IMPAACT P1066
(vo veku 2 až 18 rokov)

Parameter	Populácia užívajúca konečnú dávku	
	N = 96	
Demografia		
Vek (roky), medián [rozsah]	13 [2 – 18]	
Mužské pohlavie	49 %	
Rasa		
Kaukazský typ	34 %	
Černosi	59 %	
Východiskové charakteristiky		
Plazmatická HIV-1 RNA (log ₁₀ kópie/ml), priemer [rozsah]	4,3 [2,7 – 6]	
Počet CD4 buniek (bunky/mm ³), medián [rozsah]	481 [0 – 2 361]	
Percento CD4, medián [rozsah]	23,3 % [0 – 44]	
> 100 000 kópií HIV-1 RNA/ml	8 %	
Kategória B alebo C CDC HIV	59 %	
Predchádzajúce použitie ART podľa triedy		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Odpoveď	24. týždeň	48. týždeň
Dosiahnutý ≥ 1 log ₁₀ pokles HIV RNA oproti východiskovej hodnote alebo < 400 kópií/ml	72 %	79 %
Dosiahnutých < 50 kópií/ml HIV RNA	54 %	57 %
Priemerné zvýšenie počtu CD4 buniek (%) oproti východiskovej hodnote	119 buniek/mm ³ (3,8 %)	156 buniek/mm ³ (4,6 %)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Komparatívna biologická dostupnosť DUTREBISu (kombinovanej tablety obsahujúcej fixnú dávku (150 mg lamivudínu/300 mg raltegraviru), sa hodnotila oproti jednotlivým zložkám podávaným súbežne (150 mg lamivudínu a 400 mg raltegraviru) u 108 zdravých jedincov. Lamivudín v kombinovanej tablete obsahujúcej fixnú dávku bol bioekvivalentný s lamivudínom (samostatné liečivo) po podaní jednotlivých zložiek. Raltegravir v kombinovanej tablete obsahujúcej fixnú dávku nebol z hľadiska C₁₂ bioekvivalentný, avšak na základe FK/FD modelovania sa neočakávajú žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii raltegraviru po podaní kombinovanej tablety obsahujúcej fixnú dávku v porovnaní s podaním raltegraviru vo forme samostatného liečiva.

Absorpcia

Po podaní DUTREBISu sa raltegravir vstrebáva s T_{max} približne 1 hodina v stave nalačno. Toto je mierne rýchlejšie ako raltegravir vo forme s poloxamérom, ktorý má T_{max} približne 3 hodiny. Biologická dostupnosť raltegravirovej zložky DUTREBISu v stave nalačno je približne 60 %, čo je vyššie ako biologická dostupnosť raltegraviru vo forme s poloxamérom, a vysvetľuje rozdiel v dávke raltegraviru. Po vstrebaní sú distribúcia, metabolizmus a eliminácia lamivudínu a raltegraviru podobné distribúcii, metabolizmu a eliminácii referenčných zložiek podávaných jednotlivo, ako je uvedené v nasledujúcich odstavcoch.

Lamivudín sa dobre vstrebáva z tráviaceho traktu a biologická dostupnosť perorálneho lamivudínu u dospelých je normálne medzi 80 až 85 %. Po perorálnom podaní je priemerný čas (t_{max}) do dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií (C_{max}) asi jedna hodina. Na základe údajov odvodených zo skúšania u zdravých dobrovoľníkov je pri terapeutickej dávke 150 mg dvakrát denne priemerné (CV) C_{max} a C_{min} lamivudínu v rovnovážnom stave v plazme 1,2 µg/ml (24 %) a 0,09 µg/ml (27 %). Priemerné (CV) AUC pri dávkovacom intervale 12 hodín je približne 4,7 µg•h/ml (18 %). Pri terapeutickej dávke 300 mg jedenkrát denne je priemerné (CV) C_{max} a C_{min} v rovnovážnom stave 2,0 µg/ml (26 %) a 0,04 µg/ml (34 %) a priemerné (CV) AUC₂₄ je 8,9 µg•h/ml (21 %).

Súbežné podávanie zidovudínu má za následok 13% nárast expozície zidovudínu a 28% vzostup vrcholových plazmatických koncentrácií. Z hľadiska bezpečnosti pacienta sa to nepovažuje za významné, a preto nie je potrebná ani úprava dávkovania.

U zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podali jednotlivé perorálne dávky raltegraviru nalačno, sa preukázalo, že sa AUC a $C_{\max}$ raltegraviru zvyšujú úmerne dávke v rozmedzí dávok 100 mg až 1 600 mg. $C_{12\text{ h}}$ raltegraviru sa zvyšuje úmerne dávke v rozmedzí dávok 100 až 800 mg a zvyšuje sa o niečo menej, ako je úmerné dávke, v rozmedzí dávok 100 mg až 1 600 mg. Dávková proporcionalita u pacientov sa nestanovila.

Pri dávkovaní raltegraviru dvakrát denne sa farmakokinetický rovnovážny stav dosahuje rýchlo, približne v priebehu prvých 2 dní užívania lieku. Dochádza len k malej až žiadnej kumulácii v AUC a $C_{\max}$ a dokázaná je mierna kumulácia v $C_{12\text{ h}}$.

Vo farmakokinetike raltegraviru sa celkovo pozorovala značná variabilita. V skúšaní BENCHMRK 1 a 2 sa variačný koeficient (CV) pozorovanej $C_{12\text{ h}}$ pre interindividuálnu variabilitu = 212 % a CV pre intraindividuálnu variabilitu = 122 %. Zdroje variability v skúšaní BENCHMRK môžu zahŕňať rozdiely v podávaní spolu s jedlom a súbežnými liekmi. Výsledky klinických farmakologických štúdií s DUTREBISom vo všeobecnosti preukazujú podobné expozície lieku v porovnaní s jednotlivými zložkami, lamivudínom a raltegravírom, vrátane podobnej variability v $C_{12\text{ h}}$ a $C_{\max}$ raltegraviru. Farmakokinetické vlastnosti, použitie v osobitných skupinách pacientov a liekové interakcie každej z jednotlivých zložiek (lamivudín a raltegravir) platia pre DUTREBIS.

Otvorené, randomizované skrížené skúšanie s jednorazovou dávkou a dvomi obdobiami hodnotilo účinok jedla s vysokým obsahom tuku na DUTREBIS podávaný 20 zdravým jedincami mužského a ženského pohlavia. Pri DUTREBISe sa pozorovali podobné hodnoty AUC pri stave sýtosti oproti stavu nalačno a o trochu nižšie hodnoty $C_{\max}$ (23 % pri raltegravíre a 21 % pri lamivudíne). Okrem toho sa pozorovali vyššie hladiny $C_{12\text{ h}}$ (20 % pri raltegravíre a 53 % pri lamivudíne). Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné, preto sa DUTREBIS môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

V skúšaní s intravenózne podávaným lamivudínom je priemerný distribučný objem 1,3 l/kg. Pozorovaný polčas eliminácie je 5 až 7 hodín. Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,32 l/h/kg, s prevahou renálneho klírnsu (> 70 %) prostredníctvom organického kationového transportného systému.

Lamivudín má v rozsahu terapeutických dávok lineárnu farmakokinetiku a vykazuje len obmedzenú väzbu na hlavný plazmatický proteín, albumín (< 16 % – 36 % na sérový albumín v štúdiách *in vitro*).

Obmedzené údaje ukazujú, že lamivudín penetruje do centrálného nervového systému a dostáva sa do mozgovomiechového moku (CSF). Priemerný pomer CSF/sérová koncentrácia lamivudínu 2 – 4 hodiny po perorálnom podaní bol približne 0,12. Presný rozsah penetrácie alebo vzťahu s klinickou účinnosťou nie je známy.

V rozsahu koncentrácie 2 až 10 $\mu\text{mol/l}$ sa na ľudské plazmatické proteíny viaže približne 83 % raltegraviru.

Raltegravir rýchlo prechádzal cez placentu u potkanov, ale do mozgu v zreteľnom rozsahu neprenikol.

V dvoch skúšaní s pacientmi infikovanými HIV-1, ktorí dostávali raltegravir 400 mg dvakrát denne, sa raltegravir ľahko detegoval v cerebrospinálnej tekutine. V prvom skúšaní (n = 18) bol medián koncentrácie v cerebrospinálnej tekutine 5,8 % (rozsah od 1 do 53,5 %) zodpovedajúcej plazmatickej koncentrácie. V druhom skúšaní (n = 16) bol medián koncentrácie v cerebrospinálnej tekutine 3 % (rozsah od 1 do 61 %) zodpovedajúcej plazmatickej koncentrácie. Tieto mediány podielov sú približne 3- až 6-násobne nižšie ako voľná frakcia raltegraviru v plazme.

Biotransformácia a eliminácia

Aktívna látka, intracelulárny lamivudíntrifosfát, má v porovnaní s plazmatickým polčasom lamivudínu (5 až 7 hodín) predĺžený terminálny polčas v bunke (16 až 19 hodín).

Lamivudín sa odstraňuje prevažne nezmenený vylučovaním obličkami. Pravdepodobnosť metabolických interakcií lamivudínu s inými liekmi je nízka vzhľadom na malý rozsah pečeneového metabolizmu (5-10 %) a nízku väzbu na plazmatické bielkoviny.

Skúšania u pacientov s poruchou funkcie obličiek preukazujú, že eliminácia lamivudínu je ovplyvnená poruchou funkcie obličiek. DUTREBIS sa nemá podávať pacientom s klírensom kreatinínu < 50 ml/min (pozri časť 4.2).

Interakcia s trimetoprimom, zložkou kotrimoxazolu, spôsobuje 40% zvýšenie expozície lamivudínu pri terapeutických dávkach. Toto si nevyžaduje úpravu dávky, pokiaľ pacient nemá aj poruchu funkcie obličiek (pozri časti 4.5 a 4.2). Podávanie kotrimoxazolu s lamivudínom u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má starostlivo zhodnotiť.

Zjavný terminálny polčas raltegraviru je približne 9 hodín s kratším polčasom fázy zlia (~1 hodina) zodpovedným za veľkú časť AUC. Po podaní perorálnej dávky rádioizotopom, našeneného raltegraviru sa približne 51 % dávky vylúčilo v stolici a 32 % dávky v moči. V stolici bol prítomný iba raltegravir, z ktorého väčšina je pravdepodobne derivovaná z hydrolýzy raltegravir-glukuronidu vylúčeného žľou, ako sa pozorovalo u predklinických druhov. V moči boli zistené dva komponenty, a to raltegravir a raltegravir-glukuronid a tvorili približne 9 % (raltegravir) a 23 % (raltegravir-glukuronid) dávky. Hlavnou cirkulujúcou látkou bol raltegravir a predstavoval približne 70 % celkovej rádioaktivity; zostávajúcu rádioaktivitu v plazme predstavoval raltegravir-glukuronid. Štúdie s izoformnými selektívnymi chemickými inhibítormi a cDNA exprimovanými UDP-glukuronozyltransferázami (UGT) ukazujú, že hlavným enzýmom zodpovedným za tvorbu raltegravir-glukuronidu je UGT1A1. Údaje teda poukazujú na to, že hlavným mechanizmom klírensu raltegraviru u ľudí je glukuronidácia sprostredkovaná UGT1A1.

Polymorfizmus UGT1A1

Pri porovnaní 30 jedincov dostávajúcich raltegravir s *28/*28 genotypom s 27 jedincami s genotypom divokého typu bol pomer geometrických priemerov (90 % IS) AUC 1,41 (0,96, 2,09) a pomer geometrických priemerov C_{12h} 1,91 (1,43, 2,55). U jedincov, u ktorých je z dôvodu genetického polymorfizmu aktivita UGT1A1 znížená, sa nepovažuje za potrebné upravovať dávku.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Farmakokinetika DUTREBISu v populácii pediatrických pacientov sa v klinických skúšaniach neskúmala. DUTREBIS sa nemá používať u detí mladších ako 6 rokov alebo u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg z dôvodu požiadaviek na dávkovanie na základe telesnej hmotnosti v tejto populácii pacientov.

Dávkovací režim lamivudínovej zložky DUTREBISu v pediatrickej populácii je rovnaký ako dávkovací režim samostatnej zložky (EPIVIR).

Raltegravirová zložka v DUTREBISe (300 mg raltegraviru), kombinovanej tablete obsahujúcej fixnú dávku, nebola z hľadiska C₁₂ bioekvivalentná, avšak na základe FK/FD modelovania sa neočakávajú žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii raltegraviru. Na základe modelovania a simulácie s použitím údajov o farmakokinetike raltegraviru u dospelých bola farmakokinetika raltegraviru v DUTREBISe u detí navrhnutá tak, že spôsobuje expozície, pri ktorých sa predtým preukázalo, že sú bezpečné a účinné u dospelých.

Farmakokinetika DUTREBISu u detí mladších ako 6 rokov sa nestanovila.

Staršie osoby

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávkovania DUTREBISu na základe veku. Farmakokinetika lamivudínu po podaní pacientom starším ako 65 rokov sa neskúmala, v skúšanom vekovom rozmedzí (19 až 71 rokov s niekoľkými (8) jedincami staršími ako 65 rokov) však nemal vek klinicky významný vplyv na farmakokinetiku raltegraviru.

Pohlavie, rasa a BMI

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávkovania DUTREBISu na základe pohlavia, rasy alebo BMI. Neobjavili sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike v súvislosti s pohlavím, rasou alebo indexom telesnej hmotnosti (BMI) pri raltegravire u dospelých.

Porucha funkcie obličiek

Nevykonala sa žiadna štúdia s DUTREBISom u jedincov s nedostatočnosťou obličiek. Odporúčania sú založené na dostupných údajoch z jednotlivých zložiek. DUTREBIS sa nemá podávať pacientom s klírensom kreatinínu < 50 ml/min. Funkcia obličiek sa má sledovať u pacientov s väčšou pravdepodobnosťou výskytu poklesu funkcie obličiek. Ak klírens kreatinínu klesne na < 50 ml/min, z DUTREBISu sa má prejsť na režim s jednotlivými liečivami (lamivudín a raltegravir). Pokyny na dávkovanie si, prosím, prečítajte v súhrne charakteristických vlastností jednotlivých liečiv DUTREBISu. Keďže rozsah, v akom môže byť DUTREBIS dialyzovateľný, nie je známy, má sa predísť podaniu dávky pred dialýzou (pozri časť 4.2).

Farmakokinetické vlastnosti lamivudínu boli stanovené v malej skupine dospelých osôb infikovaných HIV-1 s poruchou funkcie obličiek.

Expozícia (AUC_{∞}), C_{max} , a polčas sa zvyšovali so zníženou funkciou obličiek (na základe vyjadrenia klírensom kreatinínu). Zdanlivý celkový klírens po perorálnom podaní (CI/F) lamivudínu sa so znižujúcim klírensom kreatinínu znižoval. T_{max} nebol významne ovplyvnený funkciou obličiek.

Renálny klírens nezmeneného liečiva pri raltegravire je menšinovou dráhou eliminácie. U dospelých pacientov s ťažkou nedostatočnosťou obličiek sa vykonala štúdia farmakokinetiky raltegraviru. Okrem toho sa nedostatočnosť obličiek hodnotila v zloženej farmakokinetickej analýze. Neobjavili sa žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely medzi pacientmi s ťažkou nedostatočnosťou obličiek a zdravými jedincami.

Porucha funkcie pečene

Nevykonala sa žiadna štúdia s DUTREBISom u jedincov s nedostatočnosťou pečene. Odporúčania sú založené na dostupných údajoch z jednotlivých zložiek. U pacientov s miernou až stredne ťažkou nedostatočnosťou pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania.

Farmakokinetické vlastnosti lamivudínu boli stanovené u dospelých s poruchou funkcie pečene. Farmakokinetické parametre neboli zníženou funkciou pečene zmenené, preto sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nevyžaduje žiadna úprava dávky lamivudínu. Bezpečnosť a účinnosť lamivudínu neboli stanovené v prítomnosti dekompenzovaného ochorenia pečene.

Raltegravir je primárne eliminovaný glukuronidáciou v pečeni. U dospelých sa medzi pacientmi so stredne ťažkou nedostatočnosťou pečene a zdravými jedincami nevyskytli žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely. Vplyv ťažkej nedostatočnosti pečene na farmakokinetiku raltegraviru sa neskúmal (pozri časti 4.2 a 4.4).

Farmakokinetika v gravidite

Farmakokinetika lamivudínu po perorálnom podaní je vo vysokom štádiu gravidity podobná ako u negravidných žien.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

S DUTREBISom sa nevykonali žiadne štúdie na zvieratách. Nasledujúce údaje sú založené na zisteniach v separátnych štúdiách s jednotlivými zložkami DUTREBISu (lamivudín a raltegravir).

V štúdiách toxicity na zvieratách nebolo podávanie lamivudínu vo vysokých dávkach spojené so žiadnymi závažnými prejavmi orgánovej toxicity. Pri najvyšších hladinách dávkovania sa pozorovali menšie vplyvy na ukazovatele funkcie pečene a obličiek spolu s občasnými zníženiami hmotnosti pečene. Zaznamenanými klinicky významnými účinkami bol pokles počtu erytrocytov a neutropénia.

Predklinické štúdie toxicity vrátane obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, vývojovej toxicity a juvenilnej toxicity sa s raltegravírom vykonali na myšiach, potkanoch, psoch a králikoch. Účinky pri expozíciách dostatočne presahujúcich klinické expozičné hladiny nepoukazujú na žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Mutagenita

V bakteriálnych testoch nebol lamivudín mutagénny, podobne ako pri mnohých nukleozidových analógoch sa však preukázala aktivita v cytogenetickej analýze *in vitro* a v analýze myšacieho lymfómu. Lamivudín nebol genotoxický *in vivo* v dávkach, ktoré spôsobujú plazmatické koncentrácie 40 – 50-násobne vyššie ako očakávané klinické plazmatické hladiny. Keďže mutagénnu aktivitu lamivudínu *in vitro* nie je možné potvrdiť v testoch *in vivo*, dospelo sa k záveru, že lamivudín by nemal predstavovať genotoxické riziko u pacientov podstupujúcich liečbu.

Štúdia transplacentárnej genotoxicity vykonaná u opíc porovnávala zidovudín podávaný samostatne s kombináciou zidovudínu a lamivudínu pri expozíciách ekvivalentných expozíciám u ľudí. Štúdia preukázala, že u plodov vystavených kombinácii *in utero* sa vyskytovala vyššia miera inkorporácie nukleozidových analógov do DNA do viacerých orgánov plodu a preukázala dôkaz o väčšom skracovaní telomér ako u plodov vystavených zidovudínu samotnému. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

V *in vitro* testoch mikrobiálnej mutagenézy (Ames), *in vitro* metódach alkalického vymývania na detekciu zlomov DNA a *in vitro* a *in vivo* štúdiách chromozómovej aberácie vykonaných s raltegravírom sa nepozoroval dôkaz mutagenity ani genotoxicity.

Karcinogenita

Výsledky dlhodobých štúdií karcinogenity na potkanoch a myšiach nepreukázali žiadny karcinogénny potenciál významný pre ľudí.

Štúdia karcinogenity raltegravíru u myši nepreukázala žiadny karcinogénny potenciál. Pri najvyšších úrovniach dávok, 400 mg/kg/deň u samíc a 250 mg/kg/deň u samcov, bola systémová expozícia podobná expozícii pri klinickej dávke 400 mg dvakrát denne. U potkanov sa pri dávkach 300 a 600 mg/kg/deň u samíc a 300 mg/kg/deň u samcov zistili tumory (karcinóm skvamózných buniek) nosa/nosohltana. Tieto neoplázie môžu byť následkom lokálneho ukladania a/alebo vdychovania liečiva na sliznicu nosa/nosohltana počas perorálneho podávania dávky sondou do žalúdka a následného chronického dráždenia a zápalu. Je pravdepodobné, že pre zamýšľané klinické použitie majú obmedzený význam. Pri najvyššej dávke bez pozorovateľných nežiaducich účinkov (NOAEL - „no observable adverse effect level“) bola systémová expozícia podobná expozícii pri klinickej dávke 400 mg dvakrát denne. Štandardné štúdie genotoxicity hodnotiace mutagenitu a klastogénitu boli negatívne.

Vývojová toxicita

V štúdiách vývojovej toxicity na potkanoch a králikoch nebol raltegravir teratogénny. U mláďat samíc potkanov, ktoré boli vystavené raltegravíru v dávkach približne 4,4-násobne vyšších, ako je expozícia u ľudí pri dávke 400 mg dvakrát denne na základe AUC_{0-24 h}, sa pozorovalo mierne zvýšenie incidencie nadpočetných rebier. Na základe AUC_{0-24 h} neboli pri 3,4-násobku ľudskej expozície pri dávke 400 mg dvakrát denne pozorované žiadne účinky na vývoj (pozri časť 4.6). Podobné zistenia neboli pozorované u králikov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Hypromelóza, 2910

Sodná soľ kroskarmelózy

Monohydrát laktózy

Koloidný oxid kremičitý

Magnéziumstearát

Mikrokryštalická celulóza

Filmový obal

Hypromelóza

Monohydrát laktózy

Triacetín

Žltý oxid železitý

Indigokarmínový lak hlinitý (E132)

Oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení lieku je čas použiteľnosti 30 dní pri teplote do 30 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Podmienky uchovávania po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom (HDPE) s nataveným tesnením z fólie.

Veľkosť balenia: 1 fľaška obsahujúca 60 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merck Sharp & Dohme Limited

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/995/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOZNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURLD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľa****1. NÁZOV LIEKU**

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmom obalené tablety
lamivudín/raltegravir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg lamivudínu a 300 mg raltegraviru (vo forme draselnej soli).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/995/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

DUTREBIS

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**Štítok na fľaške****1. NÁZOV LIEKU**

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmom obalené tablety
lamivudín/raltegravir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg lamivudínu a 300 mg raltegraviru (vo forme draselnej soli).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLEDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD + logo

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/995/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmom obalené tablety lamivudín/raltegravir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

Ak ste rodič dieťaťa užívajúceho DUTREBIS, pozorne si prečítajte túto informáciu spolu s vaším dieťaťom.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je DUTREBIS a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete DUTREBIS
3. Ako užívať DUTREBIS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať DUTREBIS
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je DUTREBIS a na čo sa používa

Čo je DUTREBIS

DUTREBIS je antiretrovírusový liek používaný na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). Obsahuje liečivá lamivudín a raltegravir:

- lamivudín patrí do skupiny liečiv nazývaných nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI),
- raltegravir patrí do skupiny liečiv nazývaných inhibítory prenosu reťazcov HIV integrázou.

Na čo sa DUTREBIS používa

DUTREBIS sa používa na liečbu HIV (vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti). HIV je vírus, ktorý spôsobuje syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS).

DUTREBIS sa v kombinácii s inými liekmi používa na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou minimálne 30 kg, ktorí sú nakazení vírusom HIV. Váš lekár predpísal DUTREBIS na to, aby pomohol udržať vašu infekciu HIV pod kontrolou.

Ako DUTREBIS účinkuje

Ak sa užíva s inými liekmi, DUTREBIS môže:

- znížiť množstvo vírusu HIV vo vašej krvi (toto sa nazýva „vírusová záťaž“),
- zvýšiť počet vašich CD4 buniek (typ bielych krviniek, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu v udržiavaní zdravého imunitného systému na pomoc v boji s infekciou).

Zníženie množstva vírusu HIV v krvi môže zlepšiť činnosť vášho imunitného systému. To znamená, že vaše telo môže lepšie bojovať s infekciou.

DUTREBIS tiež pomáha zastavovať tvorbu enzýmu nazývaného „HIV integráza“. Tento enzým je potrebný na to, aby sa vírus HIV rozmnožoval.

DUTREBIS infekciu HIV nevylieči.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete DUTREBIS

Neužívajte DUTREBIS

- ak ste alergický na lamivudín, raltegravir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku uvedených v časti 6.

Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať DUTREBIS.

Upozornenia a opatrenia

Zapamätajte si, že DUTREBIS infekciu HIV nevylieči. To znamená, že ak nebudete užívať DUTREBIS podľa pokynov vášho lekára, naďalej môžete dostať infekcie alebo iné ochorenia spojené s vírusom HIV.

Predtým, ako začnete užívať DUTREBIS, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste v minulosti mali depresiu alebo psychické ochorenie. U niektorých pacientov užívajúcich raltegravir (jedno z liečiv v DUTREBISe), najmä u pacientov s predchádzajúcim výskytom depresie alebo psychického ochorenia v minulosti, sa hlásila depresia vrátane samovražedných myšlienok a správania.
- máte problémy s obličkami. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že zmení vašu dávku tak, že použije liečivá v DUTREBISe osobitne.
- ste predtým mali problémy s pečeňou vrátane žltacky typu B alebo C. Váš lekár môže vyhodnotiť závažnosť ochorenia vašej pečene predtým, ako sa rozhodne, či môžete užívať tento liek. Neprestávajte užívať DUTREBIS bez odporúčania lekára.

Ak sa vás ktorákoľvek z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať DUTREBIS.

Prenos HIV na iné osoby

Infekcia HIV sa prenáša krvou alebo pohlavným stykom s osobou s HIV. Počas užívania tohto lieku môžete HIV stále prenášať, hoci riziko sa účinnou liečbou znižuje. Porozprávajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie prenosu infekcie na iné osoby.

Sledujte vedľajšie účinky

DUTREBIS môže spôsobovať vedľajšie účinky, o ktorých je potrebné povedať vášmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Viac informácií týkajúcich sa vedľajších účinkov si pozrite v časti 4.

Kožné problémy

Ak sa u vás objaví vyrážka, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. U niektorých pacientov užívajúcich raltegravir (jedno z liečiv v DUTREBISe) sa hlásili ťažké a život ohrozujúce kožné reakcie a alergické reakcie.

Problémy so svalmi

Ak sa u vás počas užívania tohto lieku objaví nevysvetliteľná bolesť, citlivosť alebo slabosť svalov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Infekcie

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás objavia akékoľvek príznaky infekcie, ako sú:

- horúčka a/alebo pocit choroby.

U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a výskytom oportúnnej (pridruženej) infekcie v minulosti, sa krátko po začatí liečby HIV môžu objaviť prejavy a príznaky zápalu spôsobeného predchádzajúcimi infekciami. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá telu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré mohli byť prítomné bez zjavných príznakov.

Okrem oportúnnych infekcií sa po začatí užívania liekov na liečbu vašej infekcie HIV môžu tiež objaviť autoimunitné poruchy (stav, ktorý vzniká v prípade, ak imunitný systém útočí na zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu objaviť mnoho mesiacov po začatí liečby. Okamžite povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás objavia akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako sú:

- svalová slabosť, slabosť vychádzajúca z rúk a chodidiel a prechádzajúca smerom k trupu tela, búšenie srdca, tras alebo nadmerná aktivita.

Laktátová acidóza

U niektorých osôb užívajúcich DUTREBIS alebo podobné lieky sa môže objaviť vedľajší účinok nazývaný „laktátová acidóza“ a opuch pečene. Laktátová acidóza je spôsobená tvorbou kyseliny mliečnej v tele. Je zriedkavá (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) a ak sa objaví, zvyčajne sa objaví po niekoľkých mesiacoch liečby. Môže byť život ohrozujúca a môže spôsobiť zlyhanie vnútorných orgánov.

- Laktátová acidóza sa s väčšou pravdepodobnosťou objaví u osôb, ktoré majú problémy s pečeňou alebo u osôb s veľmi veľkou nadváhou, najmä u žien.

Počas liečby bude váš lekár u vás kontrolovať prejavy laktátovej acidózy.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov laktátovej acidózy alebo akékoľvek iné príznaky, ktoré vás obťažujú, okamžite to povedzte svojmu lekárovi:

- hlboké, rýchle, sťažené dýchanie, pocit ospalosti, znecitlivenie alebo slabosť rúk a nôh, pocit nevoľnosti alebo vracanie, bolesť brucha.

Problémy s kosťami

U niektorých pacientov užívajúcich kombinovanú liečbu HIV sa môže objaviť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené stratou zásobovania kosti krvou). Toto môže byť pravdepodobnejšie pri dlhodobej liečbe HIV, závažnejšom poškodení imunitného systému, nadváhe alebo pri konzumácii alkoholu alebo iných liekov nazývaných kortikosteroidy. Ak sa u vás objavia nasledujúce prejavy osteonekrózy, povedzte to svojmu lekárovi:

- stuhnutosť kĺbov, bolesti (najmä bedra, kolena alebo ramena) a ťažkosti s pohybom.

Zmeny v tvare postavy

Ak spozorujete zmeny v tvare vašej postavy, povedzte to svojmu lekárovi. Ľudia užívajúci antiretrovírusové lieky môžu spozorovať, že ich postava sa mení. Je to z dôvodu zmien v rozložení tuku:

- tuk sa môže vytratiť z nôh, ramien alebo tváre, tuk navyše sa môže vytvoriť okolo pupka, prsníkov alebo vnútorných orgánov, tukové hrčky (niekedy nazývané „byvolí hrb“) sa môžu objaviť na zadnej časti krku. Doteraz nie je známe, čo je príčinou týchto zmien alebo či majú nejaké dlhodobé účinky.

U niektorých osôb užívajúcich DUTREBIS alebo iné antiretrovírusové lieky sa môžu objaviť iné účinky, ktoré sa ukážu vo vyšetreniach krvi:

- zvýšené hladiny kyseliny mliečnej v krvi, ktoré v zriedkavých prípadoch môžu viesť k laktátovej acidóze, zvýšené hladiny cukru a tukov (triglyceridy a cholesterol) v krvi, odolnosť voči inzulínu (takže ak máte cukrovku, existuje možnosť, že dávka vášho inzulínu na kontrolu hladiny cukru v krvi sa bude musieť zmeniť).

Deti a dospievajúci

DUTREBIS sa nepoužíva u detí mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a DUTREBIS

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je to preto, že DUTREBIS a iné lieky sa môžu navzájom ovplyvňovať.

DUTREBIS sa nesmie používať s nasledujúcimi liekmi. Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak užívate, v poslednom čase ste užívali, či práve budete užívať:

- lieky obsahujúce lamivudín – používa sa na liečbu HIV alebo žltacky typu B,

- lieky obsahujúce raltegravir alebo emtricitabín – používajú sa na liečbu HIV,
- vysoké dávky kotrimoxazolu – používa sa na liečbu infekcií,
- trimetoprim – používa sa na liečbu infekcií,
- interferóny používané s ribavirínom alebo bez neho – používa sa na liečbu žltacky,
- kladribín – používa sa na liečbu leukémie z vlasatých buniek,
- antacidá obsahujúce hliník a/alebo horčík – používajú sa na pálenie záhy. Porozprávajte sa so svojím lekárom o iných liekoch, ktoré môžete užívať.
- rifampicín – používa sa na liečbu niektorých infekcií, ako je tuberkulóza. Rifampicín môže znížiť vaše hladiny raltegraviru (jedno z liečiv v DUTREBISe). Ak užívate rifampicín, váš lekár sa môže rozhodnúť, že zmení vašu dávku použitím liečiv v DUTREBISe samostatne.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- DUTREBIS sa neodporúča užívať v tehotenstve.
- Ženy s HIV nesmú dojiť svoje dojčatá, pretože deti sa môžu nakaziť vírusom HIV prostredníctvom ich materského mlieka. Porozprávajte sa so svojím lekárom o najlepšom spôsobe ako kŕmiť vaše dieťa.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak po užití tohto lieku pociťujete závrat, neobsluhujte stroje, nevedu e vozidlá ani sa nebicyklujte.

DUTREBIS filmom obalené tablety obsahujú laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať DUTREBIS

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. DUTREBIS sa musí používať v kombinácii s inými liekmi na HIV.

Akú dávku užívať

Dospelí, deti a dospievajúci

Odporúčaná dávka je 1 tableta dvakrát denne.

Užívanie tohto lieku

- Tabletu prehltajte vcelku (nedrviť ju ani nežuť).
- Tento liek sa môže užívať s jedlom a nápojom alebo bez nich.

Ak užívate viac DUTREBISu, ako máte

Neužívajte viac tabliet, ako vám odporúča váš lekár. Ak užijete príliš veľa tabliet, kontaktujte svojho lekára.

Ak zabudnete užiť DUTREBIS

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Ak si to všimnete do 6 hodín, tabletu musíte užiť okamžite. Ak si to všimnete po 6 hodinách, potom vynechanú dávku preskočte a nasledujúce dávky užite ako obvykle.

Ak prestanete užívať DUTREBIS

Je dôležité, aby ste DUTREBIS užívali presne tak, ako vám to povedal váš lekár. Neprestávajte ho užívať, pretože:

- je veľmi dôležité, aby ste všetky vaše lieky na HIV užívali podľa predpisu a v správnych časoch počas dňa. Toto môže pomôcť k tomu, aby váš liek účinkoval lepšie. Tiež to znižuje možnosť, že váš liek prestane byť schopný bojovať s HIV (nazývané tiež „lieková rezistencia“).
- Ak sa vám zásoba DUTREBISu začne míňať, obstarajte si u svojho lekára alebo v lekárni ďalšie balenie. To preto, lebo je veľmi dôležité, aby ste nezostali bez lieku, hoci aj na krátky čas. Počas krátkej prestávky v užívaní lieku sa môže množstvo vírusu vo vašej krvi zvýšiť. To môže znamenať, že vírus HIV si vytvorí odolnosť na DUTREBIS a bude sa ťažšie liečiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárničky alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa nemusia vyskytnúť u každého.

DUTREBIS obsahuje dve liečivá: lamivudín a raltegravir. Vedľajšie účinky dvoch jednotlivých liečiv obsiahnutých v DUTREBISe sú uvedené nižšie:

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás objaví ktorékoľvek z nasledujúceho, okamžite vyhľadajte lekára:

Tieto sú menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- herpesové infekcie vrátane pásového oparu,
- málokrvnosť vrátane málokrvnosti spôsobenej nízkou hladinou železa,
- prejavy a príznaky infekcie alebo zápalu,
- duševná porucha,
- samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu,
- zápal žalúdka,
- zápal pečene (hepatitída); Príznaky vyvolané hepatitídou môžu zahŕňať: bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie, nepocítovanie hladu, žltacka, ktorá sa prejavuje zožltnutím kože alebo očných bielok;
- zlyhanie pečene (pečeň prestane pracovať, čo môže spôsobiť silné krvácanie, opuch a ťažkosti s dýchaním),
- alergická vyrážka (vrátane červených bodiek alebo škvŕn, niekedy s tvoriacimi sa pľuzgiermi a opuchom kože),
- určité typy problémov s obličkami vrátane ochorení, pri ktorých obličky strácajú schopnosť odstraňovať odpadové látky a nadmerné množstvo vody z krvi. Pri nadmernom nadení odpadových látok a tekutín bývajú postihnuté aj iné systémy tela čo môže viesť ku komplikáciám;
- užitie lieku v množstvách vyšších, ako je odporúčané množstvo.

Tieto sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

laktátová acidóza – prejavy zahŕňajú hlboké, rýchle, sťažené dýchanie, pocit ospalosti, znecitlivenie alebo slabosť rúk a nôh, pocit nevoľnosti alebo vracanie, bolesť brucha.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite vyhľadajte lekára.

Ďalšie vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy, pocit závratu,
- nevoľnosť alebo vracanie, hnačka, bolesť brucha,
- pocit únavy, nedostatok energie, ťažkosti so spánkom (insomnia),
- horúčka, celkový pocit choroby,

- bolesť a nepríjemný pocit vo svaloch, bolesť kĺbov,
- kašeľ, podráždený nos alebo nádcha,
- vyrážka, vypadávanie vlasov (alopécia),
- znížená chuť do jedla,
- nezvyčajné sny, nočná mora, nezvyčajné správanie, pocit hlbokého smútku a bezcennosti
- pocit točenia sa,
- nadúvanie, nadmerná tvorba plynu v žalúdku alebo črevách, porucha trávenia, grganie,
- vyrážka (častejšie, ak sa liek užíva v kombinácii s darunavirom),
- zvýšené hodnoty pečeneových krvných testov, nezvyčajný počet bielych krviniek, zvýšené hladiny tuku v krvi (ako je cholesterol a triglyceridy), zvýšená hladina enzýmu zo slinných žliaz alebo podžalúdkovej žľazy.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- infekcia vlasových korienkov, chrípka, infekcia kože vyvolaná vírusom, infekcia horných dýchacích ciest (ako je zápal nosnej dutiny alebo dutín v okolí nosa, nádcha), infekcia lymfatických uzlín (uzlina v krku, v podpazuší alebo slabine),
- bradavica,
- nízky počet bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii, bolesť alebo opuch žliaz (lymfatické uzliny) v krku, v podpazuší alebo v oblasti slabín,
- alergická reakcia,
- zvýšená chuť do jedla, cukrovka, vysoké hladiny cukru v krvi, nadmerný smäd, výrazný úbytok telesnej hmotnosti, porucha telesného tuku,
- pocit úzkosti, pocit zmätenosti, depresívna nálada, zmeny nálady, panický záchvat,
- strata pamäti, bolesť v ruke spôsobená stlačením nervu, porucha pozornosti, závrat pri rýchlej zmene polohy, nezvyčajná chuť, zvýšená spavosť, nedostatok energie, zábudlivosť, migrenóza bolesť hlavy, znížená citlivosť na dotyk, znecitlivenie alebo slabosť rúk a/alebo nôh, mravčenie, spazmická bolesť hlavy, tras, slabá kvalita spánku,
- porucha zraku,
- bzučanie, syčanie, pískanie, zvonenie alebo iný pretrvávajúci zvuk v ušiach,
- búšenie srdca, pomalá frekvencia srdca, rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca,
- nával horúčavy, vysoký krvný tlak,
- hrubý, chrapľavý alebo neprirodzený hlas, krvácanie z nosa, upchatie nosa
- bolesť v hornej časti brucha, nepríjemný pocit v konečníku, zápcha, sucho v ústach, pálenie záhy, bolesť pri prehltaní, zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída), vred alebo bolesť v žalúdku alebo v hornej časti čreva, krvácanie z konečníka, nepríjemný pocit v žalúdku, zápal ďasien, opuchnutý červený bolestivý jazyk,
- hromadenie tuku v pečeni,
- akékoľvek nezvyčajné vypadávanie alebo rednutie vlasov, začervenanie pokožky, nezvyčajné rozdelenie tuku na tele, toto môže zahŕňať úbytok tuku z nôh, rúk a tváre a zvýšenie tuku na bruchu, nadmerné potenie, nočné potenie, hrubnutie a svrbenie kože spôsobené opakovaným škrabaním, kožná rana, suchá koža,
- bolesť chrbta, bolesť v kosti/svale, citlivosť alebo slabosť svalov, bolesť krku, bolesť v rukách a nohách, zápal šliach, zníženie množstva minerálnych látok v kosti,
- obličkové kamene, nočné močenie, cysta v obličkách,
- porucha erekcie, zväčšenie prsníkov u mužov, príznaky menopauzy,
- nepríjemný pocit v hrudníku, zimnica, opuch tváre, pocit nervozity, hrčka na krku, opuch rúk, členkov a chodidiel, bolesť,
- krvné vyšetrenie ukazujúce znížený počet krvných doštičiek (typ buniek, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi), krvné vyšetrenie ukazujúce zníženú funkciu obličiek, zvýšená hladina svalového enzýmu v krvi, cukor prítomný v moči, červené krvinky prítomné v moči, zvýšenie telesnej hmotnosti, zväčšenie obvodu pásu, znížená hladina krvnej bielkoviny (albumín), predĺženie času zrážania krvi, krvné vyšetrenie ukazujúce nízky počet červených krviniek (anémia).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- závažná alergická reakcia spôsobujúca opuch tváre, jazyka alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním,
- rozpad svalového tkaniva,
- problémy s pečeňou, ako je zožltnutie kože alebo očných bielok, opuch alebo stukovatenie pečene,
- krvné vyšetrenia ukazujúce zvýšenie hladiny enzýmu nazývaného amyláza.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- krvné vyšetrenie ukazujúce zlyhanie kostnej drene pri tvorbe nových červených krviniek (čistá aplázia červených krviniek).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

- hyperaktivita.

Počas liečby raltegravírom sa hlásila svalová bolesť, citlivosť alebo slabosť.

U pacientov s HIV je vyššie riziko vzniku rakoviny ako u pacientov bez ochorenia. V klinických skúšaníach bol počet pacientov s HIV, ktorí užívali raltegravir a vznikla u nich rakovina, podobný počtu pacientov užívajúcich iné lieky na HIV.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia** uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásenie vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať DUTREBIS

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo DUTREBIS obsahuje

- Liečivá sú lamivudín a raltegravir. Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg lamivudínu a 300 mg raltegraviru (vo forme draselnej soli).
- Ďalšie zložky sú: hypromelóza (2910), sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, oxid kremičitý (koloidný), magnéziumstearát a mikrokryštalická celulóza. Okrem toho filmový obal obsahuje nasledujúce zložky: hypromelóza, monohydrát laktózy, triacetín, žltý oxid železitý, indigokarmínový lak hlinitý (E132) a oxid titaničitý.

Ako vyzerá DUTREBIS a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú oválneho tvaru, zelené s označením „144“ na jednej strane. Dostupná je jedna veľkosť balenia: 1 fľaška so 60 tabletami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

BE/LU

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

LT

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

BG

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

HU

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

CZ

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

MT

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

DK

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

NL

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

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 1612)
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

AT

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

EL

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

PL

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

ES

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

PT

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

FR

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

RO

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>