

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lamivudina in 300 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 39,70 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

zelena, ovalna tableta, z oznako "144" na eni strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo DUTREBIS je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) pri odraslih, mladostnikih in otrocih, od 6. leta starosti in s telesno maso vsaj 30 kg, trenutno ali v preteklosti brez dokazov o virusni odpornosti na protivirusna zdravila iz skupin za zaviranje prenosa zapisa integraze (InSTI – *Integrase Strand Transfer Inhibitor*) ali nukleozidnih zaviralec reverzne transkriptaze (NRTI – *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Odmerjanje

Zdravilo DUTREBIS je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Odrasli, mladostniki in otroci (od 6. do 11. leta starosti, ki tehtajo vsaj 30 kg)

Priporočen odmerek je ena tableta (150 mg lamivudina/300 mg raltegravirja) dvakrat na dan.

Raltegravir je na voljo tudi v obliki žvečljivih tablet za uporabo pri otrocih s telesno maso vsaj 11 kg in v obliki zrnca za peroralno suspenzijo za uporabo pri dojenčkih in malčkih, od 4. tedna starosti, s telesno maso najmanj 3 kg in manj kot 20 kg. Za dodatne informacije glede odmerjanja žvečljivih tablet in zrnca za peroralno suspenzijo glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Lamivudin je na voljo tudi kot peroralna raztopina, namenjena otrokom, starejšim od treh mesecev in s telesno maso do 14 kg, in bolnikom, ki ne morejo pogoltniti tablet.

Največji odmerek je ena tableta dvakrat na dan.

Nasvet o izpuščenih odmerkih

Če je od časa, ko bolnik ponavadi vzame zdravilo DUTREBIS, minilo do 6 ur, je treba bolniku naročiti, naj pozabljeni predpisani odmerek zdravila DUTREBIS vzame čim prej. Če pa je od tedaj, ko

ponavadi vzame zdravilo, minilo več kot 6 ur, pozabljenega odmerka ne sme vzeti, ampak mora nadaljevati po običajnem urniku jemanja.

Starejši bolniki

Podatkov o uporabi lamivudina in raltegravirja pri starejših bolnikih je malo (glejte poglavje 5.2), zato je treba zdravilo DUTREBIS v tej populaciji previdno uporabljati. Ker se lamivudin v veliki meri izloča skozi ledvice in je pri starejših osebah večja verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic, je pri teh bolnikih treba spremljati delovanje ledvic. V primeru zmanjšane delovanja ledvic bo morda potreben prehod z zdravila DUTREBIS na zdravljenje z zdraviloma, ki vsebujeta posamezni učinkovini (lamivudin in raltegravir). Za navodila o odmerjanju posameznih učinkovin zdravila DUTREBIS, prosimo, glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila za ti dve zdravili.

Okvara ledvic

Zdravila DUTREBIS ne smejo prejemati bolniki z očistkom kreatinina < 50 ml/min. Bolnikom, ki imajo večjo verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic, je treba spremljati delovanje ledvic. Če se očistek kreatinina zmanjša na < 50 ml/min, je treba z zdravila DUTREBIS preiti na zdravljenje s posameznima učinkovinama (lamivudinom in raltegravirjem). Za navodila o odmerjanju posameznih učinkovin zdravila DUTREBIS, prosimo, glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila za ti dve zdravili. Ker obseg izločanja zdravila DUTREBIS pri dializi ni znan, se je treba izogibati zaužitju zdravila pred dializo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka zdravila DUTREBIS ni treba prilagoditi. Varnost in učinkovitost lamivudina in raltegravirja pri bolnikih s hudo boleznijo jeter nista dokazani. Zdravilo DUTREBIS je zato treba pri bolnikih s hudo okvaro jeter previdno uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravila DUTREBIS se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let. Odmerjanje pri otrocih, mlajših od 6 let, in tistih, ki tehtajo manj kot 30 kg, zahteva prilagoditev odmerkov posameznih učinkovin zdravila DUTREBIS glede na telesno maso. Za navodila o odmerjanju posameznih učinkovin zdravila DUTREBIS, prosimo, glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila za ti dve zdravili. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete zdravila DUTREBIS je mogoče vzeti s hrano ali brez nje.

Tablete je treba zaužiti cele, brez drobljenja ali žvečenja.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila DUTREBIS ni priporočljivo uporabljati samostojno (v obliki monoterapije).

Depresija

Med uporabo raltegravirja so poročali o depresiji, vključno s samomorilnimi mislimi in obnašanjem, predvsem pri bolnikih, ki so imeli v anamnezi depresijo ali psihiatrično bolezen. Previdnost je potrebna med uporabo zdravila DUTREBIS pri bolnikih, ki imajo v anamnezi depresijo ali psihiatrično bolezen.

Okvara ledvic

Zdravila DUTREBIS ne smejo prejemati bolniki z očistkom kreatinina < 50 ml/min. Bolnikom, ki imajo večjo verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic, je treba spremljati delovanje ledvic. Če se očistek kreatinina zmanjša na < 50 ml/min, je treba z zdravila DUTREBIS preiti na zdravljenje s

posameznima učinkovinama (lamivudinom in raltegravirjem) (glejte poglavje 4.2). Za navodila o odmerjanju posameznih učinkovin zdravila DUTREBIS, prosimo, glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila za ti dve zdravili.

Oportunistične okužbe

Bolnikom, ki prejemajo lamivudin ali katero drugo protiretrovirusno zdravilo, se lahko še naprej pojavljajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe s HIV, zato morajo ostati pod skrbnim nadzorom zdravnikov, izkušenih z zdravljenjem bolnikov, ki imajo bolezni, povezane s HIV.

Prenos virusa HIV

Bolnikom je treba pojasniti, da trenutni načini protiretrovirusnega zdravljenja okužbe z virusom HIV ne pozdravijo, in da ni bilo dokazano, da bi preprečili tveganje za prenos virusa HIV na druge s krivjo. Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Virološki neuspeh in pojav odpornosti

Farmakokinetika raltegravirja se na splošno znatno razlikuje tako med osebami kot pri posamezni osebi (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Raltegravir ima razmeroma majhno genetsko bariero za odpornost. Če je le tako, je zato treba zdravilo DUTREBIS uporabiti z drugo protiretrovirusno učinkovino, da se zmanjša možnost za virološki neuspeh in razvoj odpornosti (glejte poglavje 5.1).

Pankreatitis

V redkih primerih se je med uporabo lamivudina pojavil pankreatitis. Vendar ni jasno, ali so bili ti primeri posledica protiretrovirusnega zdravljenja ali osnovne bolezni HIV. Če se pojavijo klinični znaki, simptomi ali laboratorijske nepravilnosti, ki nakazujejo pankreatitis, je treba zdravljenje z zdravilom DUTREBIS nemudoma prekiniti.

Laktacidoza

Med uporabo nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NRTI), kakršen je lamivudin, so poročali o laktacidozi, po navadi skupaj s hepatomegalijo in steatozo jeter. Zgodnji simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) vključujejo blage prebavne težave (navzejo, bruhanje in bolečine v trebuhu), nespecifično slabo počutje, izgubo apetita, hujšanje, respiratorne simptome (hitro in/ali globoko dihanje) ali nevrološke simptome (vključno z motorično šibkostjo).

Umrljivost zaradi laktacidoze je visoka in je lahko povezana s pankreatitisom, odpovedjo jeter ali odpovedjo ledvic.

Laktacidoza se je običajno pojavila po nekaj ali več mesecih zdravljenja.

Zdravljenje z NRTI-ji je treba v primeru simptomatske hiperlaktatemije in metabolične acidoze/laktacidoze, napredujoče hepatomegalije ali hitrega zviševanja vrednosti aminotransferaz prekiniti.

Previdnost je potrebna pri uporabi NRTI-jev pri katerem koli bolniku (predvsem bolnicah s prekomerno telesno maso) s hepatomegalijo, hepatitisom ali drugimi znanimi dejavniki tveganja za bolezni jeter in steatozo jeter (vključno z določenimi zdravili in alkoholom). Še posebej ogroženi so lahko bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa C in zdravljeni z interferonom alfa in ribavirinom.

Bolnike z večjim tveganjem je treba skrbno spremljati.

Okvara jeter

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka zdravila DUTREBIS ni treba prilagoditi. Varnost in učinkovitost lamivudina in raltegravirja pri bolnikih s hudo boleznijo jeter nista dokazani. Zdravilo

DUTREBIS je treba zato pri bolnikih s hudo okvaro jeter previdno uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z obstoječo okvaro jeter, vključno s kroničnim hepatitisom, so nepravilnosti delovanja jeter med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogostejše; takšne bolnike je treba spremljati v skladu z običajno prakso. Če se pri takšnih bolnikih pojavijo znaki poslabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Bolniki, sočasno okuženi s HIV in virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, zdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja večje tveganje za resne in potencialno smrtne neželene učinke na jetra. Zdravniki morajo za optimalno obvladovanje okužbe s HIV pri bolnikih, sočasno okuženih s HBV, upoštevati trenutno veljavne smernice za zdravljenje HIV. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja proti hepatitisu B ali C je treba upoštevati tudi ustrezne informacije o teh zdravilih. V primeru prenehanja uporabe zdravila DUTREBIS pri bolnikih, sočasno okuženih z virusom hepatitisa B, je priporočljivo redno opravljati teste delovanja jeter in označevalce razmnoževanja HBV, kajti odtegnitev lamivudina lahko povzroči akutno poslabšanje hepatitisa.

Osteonekroza

Čeprav je v etiologijo osteonekroze vpletenih več dejavnikov (med njimi uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, huda imunosupresija in višji indeks telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali predvsem pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali med dolgotrajnim kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem. Bolnikom je treba pojasniti, da morajo v primeru bolečosti in bolečin v sklepih, okorelosti sklepov ali težav pri gibanju poiskati zdravniško pomoč.

Lipodistrofija

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo pri bolnikih s HIV povezano s prerazporeditvijo telesnega maščevja (lipodistrofijo). Dolgoročne posledice tega trenutno niso znane. Poznavanje mehanizma je nepopolno. Domnevajo, da obstaja povezava med visceralno lipomatozo in zaviralci proteaz (PI – *protease inhibitor*) ter lipoatrofijo in NRTI-ji. Večje tveganje za lipodistrofijo je povezano z individualnimi dejavniki, npr. višjo starostjo, in dejavniki, povezanimi z zdravili, npr. z dolgotrajnejšim protiretrovirusnim zdravljenjem in spremljajočimi presnovnimi motnjami. Klinični pregled mora obsegati tudi iskanje telesnih znakov prerazporeditve maščevja. Pozornost je treba nameniti merjenju koncentracije lipidov v serumu in glukoze v krvi na tešče. Motnje lipidov je treba obravnavati, kot je klinično ustrezno (glejte poglavje 4.8).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so v času uvedbe kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja imunsko zelo oslabei, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične patogene ter povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Praviloma so takšne reakcije opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne mikobakterijske okužbe in pljučnica zaradi *Pneumocystis carinii*. Kakršne koli simptome vnetja je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročali so tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot je Gravesova bolezen) med imunsko reaktivacijo; vendar je čas do njihovega nastanka zelo različen in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Moteno delovanje mitohondrijev

In vitro in *in vivo* je bilo dokazano, da nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze v različni meri okvarjajo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali po rojstvu izpostavljeni nukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze. Glavni poročani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so pogosto prehodni. Poročali so o nekaterih nevroloških motnjah s poznim nastankom (hipertonija, konvulzije, nenormalno vedenje). Trenutno ni znano, ali so te nevrološke motnje prehodne ali trajne. Vsakega otroka, tudi če je HIV-negativen, ki je *in utero* izpostavljen nukleozidnim ali nukleotidnim zaviralcem reverzne

transkriptaze, je treba klinično in laboratorijsko spremljati ter ga v primeru relevantnih znakov ali simptomov temeljito preiskati glede možnega motenega delovanja mitohondrijev.

Miopatija in rabdomioliza

Med uporabo raltegravirja so poročali o miopatiji in rabdomiolizi. Zdravilo DUTREBIS je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so že kdaj imeli miopatijo ali rabdomiolizo, in pri bolnikih, ki imajo kateri koli predispozicijski dejavnik, vključno z zdravljenjem z drugimi zdravili, povezanimi z njima (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Zdravila DUTREBIS se ne sme uporabljati z nobenim drugim zdravilom, ki vsebuje lamivudin ali raltegravir; prav tako se ga ne sme uporabljati z zdravili, ki vsebujejo emtricitabin.

Kombinacija lamivudina in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba raltegravirja z aluminijevimi in magnezijevimi antacidi je povzročila znižanje koncentracije raltegravirja v plazmi. Sočasna uporaba zdravila DUTREBIS z aluminijevimi in/ali magnezijevimi antacidi ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zdravila DUTREBIS se ne sme uporabljati sočasno z rifampicinom, ker se koncentracija raltegravirja v plazmi zniža (glejte poglavje 4.5); vpliv tega na učinkovitost raltegravirja ni znan. Če se uporabi rifampicina ni mogoče izogniti, se lahko z zdravila DUTREBIS preide na zdravljenje s posameznima učinkovinama (lamivudinom in raltegravirjem). Za navodila o odmejanju posameznih učinkovin zdravila DUTREBIS, prosimo, glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila za ti dve zdravili.

Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi zdravila DUTREBIS in drugih močnih induktorjev uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1.

Hude kožne in preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, ki so jemali raltegravir, so poročali o hudih, potencialno življenjsko nevarnih kožnih reakcijah in kožnih reakcijah s smrtnim izidom; večinoma so se pojavile med uporabo skupaj z drugimi zdravili, povezanimi s takšnimi reakcijami. To vključuje primere Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize. Poročali so tudi o preobčutljivostnih reakcijah, za katere so bili značilni izpuščaj, sistemski znaki in včasih moteno delovanje organov, vključno z odpovedjo jeter. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij ali preobčutljivostnih reakcij (npr. hud izpuščaj ali izpuščaj, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklerne mrehurji, spremembe v ustih, konjunktivitis, edem obraza, hepatitis, eozinofilija, angioedem, ali o pa tudi drugi), takoj prenehajte z zdravljenjem z zdravilom DUTREBIS in drugimi zdravili, ki bi tudi lahko bila vzrok za to. Spremljati je treba klinično stanje (vključno z jetrnimi aminotransferazami) in uvesti ustrezno zdravljenje. Odlašanje s prenehanjem zdravljenja z zdravilom DUTREBIS ali drugimi zadevnimi zdravili po pojavu hudega izpuščaja lahko povzroči življenjsko nevarne reakcije.

Izpuščaj

Izpuščaj se je pogosteje pojavil pri predhodno že zdravljenih bolnikih, ki so prejeli zdravilo raltegravir in darunavir, kot pri tistih, ki so prejeli raltegravir brez darunavirja ali darunavir brez raltegravirja (glejte poglavje 4.8).

Laktoza

Zdravilo DUTREBIS filmsko obložene tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko pomanjkanja laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker zdravilo DUTREBIS vsebuje lamivudin in raltegravir, se lahko med njegovo uporabo pojavi katero koli medsebojno delovanje, ugotovljeno za vsako od obeh učinkovin posamezno. Študije

medsebojnega delovanja s tema učinkovinama so izvedli le pri odraslih.

Presnova lamivudina ne vključuje CYP3A, zato medsebojna delovanja z zdravili, ki se presnavljajo s tem sistemom (npr. zaviralci proteaz), niso verjetna.

Študije *in vitro* kažejo, da raltegravir ni substrat za encime citokroma P450 (CYP), ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A, ne inducira CYP3A4 in ne zavira s P-glikoproteinom posredovanega transporta. Na osnovi teh podatkov ni pričakovati, da bi raltegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati za te encime ali P-glikoprotein.

Lamivudin se izloča predvsem z aktivnim izločanjem skozi ledvice, ki poteka preko transportnega sistema organskih kationov. Pri sočasnem jemanju drugih zdravil je treba upoštevati možnost nastanka interakcij, zlasti če je glavna pot njihovega izločanja aktivno izločanje skozi ledvice preko transportnega sistema organskih kationov (npr. trimetoprim). Druga zdravila (npr. ranitidin, cimetidin) se le delno izločajo s tem mehanizmom in zanje je dokazano, da z lamivudinom medsebojno ne delujejo. NRTI-ji (npr. didanozin, zidovudin) se ne izločajo s tem mehanizmom, zato ni verjetno, da bi medsebojno delovali z lamivudinom.

Na osnovi študij *in vitro* in *in vivo* se raltegravir izloča v glavnem s presnavljanjem z glukuronidacijo z UGT1A1.

Čeprav so študije *in vitro* pokazale, da raltegravir ne zavira UDP glukuroniltransferaz (UGT) 1A1 in 2B7, je ena klinična študija na podlagi učinkov na glukuronidacijo bilirubina pokazala, da se *in vivo* lahko pojavi zaviranje UGT1A1. Vendar glede na obseg tega učinka ni verjetno, da bi povzročil klinično pomembna medsebojna delovanja med zdravili.

Farmakokinetika raltegravirja se znatno razlikuje tako med bolniki kot pri posameznem bolniku. V nadaljevanju navedeni podatki o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili temeljijo na geometričnih povprečnih vrednostih, vendar pa učinka pri posameznem bolniku ni možno natančno predvideti.

V študiji medsebojnega delovanja zdravila DUTREBIS in etravirina med raltegravirjem in etravirinom ni bilo klinično pomembnega medsebojnega delovanja, kar zadeva raltegravir. Če sta ti zdravili uporabljeni skupaj, odmerjanja ni treba prilagoditi.

Uporaba trimetoprima/sulfametoksazola 160 mg/800 mg zaradi trimetoprima poveča izpostavljenost lamivudinu za 40 %, s sulfametoksazolom medsebojno ne deluje. Vendar odmerka zdravila DUTREBIS ni treba prilagoditi, če bolnik nima okvare ledvic (glejte poglavje 4.2). Lamivudin ne vpliva na farmakokinetiko trimetoprima ali sulfametoksazola. Če je potrebna sočasna uporaba zdravila DUTREBIS, je treba bolnika klinično spremljati. Sočasni uporabi zdravila DUTREBIS z velikimi odmerki kotrimoksazola za zdravljenje pljučnice s *Pneumocystis carinii* (PCP) in toksoplazmoze se je treba izogibati.

C_{max} zidovudina se je ob uporabi z lamivudinom nekoliko povečala (28 %), celokupna izpostavljenost (AUC) pa se ni pomembno spremenila. Zidovudin ne vpliva na farmakokinetiko lamivudina (glejte poglavje 5.2).

In vitro lamivudin zavira znotrajcelično fosforilacijo kladribina. Posledica je tveganje za neučinkovitost kladribina v primeru kombinirane klinične uporabe. Tudi nekateri klinični izsledki potrjujejo možno medsebojno delovanje med lamivudinom in kladribinom, zato sočasna uporaba zdravila DUTREBIS in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

V študijah medsebojnega delovanja raltegravir ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko etravirina, maraviroka, tenofovirja, hormonskih kontraceptivov, metadona, midazolama ali boceprevirja.

V nekaterih študijah je sočasna uporaba raltegravirja in darunavirja povzročila zmerno zmanjšanje koncentracije darunavirja v plazmi. Mehanizem tega učinka ni znan. Vendar vse kaže, da raltegravir nima pomembnega vpliva na koncentracijo darunavirja v plazmi.

Zdravila DUTREBIS se ne sme uporabljati sočasno z rifampicinom. Rifampicin zniža koncentracijo raltegravirja v plazmi; vpliv tega na učinkovitost raltegravirja ni znan. Če se sočasni uporabi z rifampicinom ni mogoče izogniti, se lahko z zdravila DUTREBIS preide na zdravljenje s posameznima učinkovinama (lamivudinom in raltegravirjem). Za navodila o odmerjanju posameznih učinkovin zdravila DUTREBIS, prosimo, glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila za ti dve zdravili. Raltegravir se presnavlja predvsem z UGT1A1, zato je v primeru sočasne uporabe zdravila DUTREBIS z drugimi močnimi induktorji UGT1A1 potrebna previdnost. Vpliv drugih močnih induktorjev encimov, ki presnavljajo zdravila, kot sta fenitoin in fenobarbital, na UGT1A1 ni znan. Z zdravilom DUTREBIS se lahko uporablja manj močne induktorje (npr. efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoide, šentjanževko, pioglitazon).

Sočasna uporaba zdravila DUTREBIS z zdravili, ki močno zavirajo UGT1A1 (npr. atazanavir), lahko poveča koncentracijo raltegravirja v plazmi. Tudi manj močni zaviralci UGT1A1 (npr. indinavir, sakvinavir) lahko zvišajo koncentracijo raltegravirja v plazmi, vendar v manjši meri kot atazanavir. Poleg tega lahko koncentracijo raltegravirja v plazmi poveča tudi tenofovir, vendar mehanizem tega učinka ni znan (glejte preglednico 1). V kliničnih študijah je velik delež bolnikov v okviru optimiziranega osnovnega zdravljenja (OBT – *optimized background therapy*) uporabljal atazanavir in/ali tenofovir, zdravili, ki povečata koncentracijo raltegravirja v plazmi. Pri bolnikih, ki so uporabljali atazanavir in/ali tenofovir, je bil varnostni profil na splošno podoben kot pri bolnikih, ki niso uporabljali teh dveh zdravil, zato odmerka zdravila DUTREBIS ni treba prilagoditi.

Sočasna uporaba zdravila DUTREBIS z antacidi, ki vsebujejo dvovalentne kovinske katione, lahko zaradi kelacije zmanjša absorpcijo raltegravirja, kar vodi do zmanjšane koncentracije raltegravirja v plazmi. Sočasna uporaba aluminijevih in magnezijevih antacidov v roku 6 ur pred ali po uporabi raltegravirja pomembno zmanjša koncentracijo raltegravirja v plazmi. Zato zdravila DUTREBIS ni priporočljivo uporabljati sočasno z antacidi, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij. Sočasna uporaba raltegravirja z antacidom, ki vsebuje kalcijev karbonat, je zmanjšala koncentracijo raltegravirja v plazmi, vendar to medsebojno delovanje ni večja za klinično pomembno. Zato pri sočasni uporabi zdravila DUTREBIS in antacidov, ki vsebujejo kalcijev karbonat, odmerka ni treba prilagoditi.

Sočasna uporaba zdravila DUTREBIS z drugimi zdravili, ki zvišujejo želodčni pH (npr. omeprazol ali famotidin), lahko poveča obseg absorpcije raltegravirja in tako poveča koncentracijo raltegravirja v plazmi (glejte preglednico 1). Varnostni profili v podskupini bolnikov v kliničnih študijah III. faze, ki so jemali zaviralce protonske črpalke ali antagonist H₂, so bili primerljivi s tistimi pri bolnikih, ki niso jemali teh antacidov. Med uporabo z zaviralci protonske črpalke ali antagonist H₂ zato odmerka zdravila DUTREBIS ni treba prilagoditi.

Medsebojno delovanje med učinkovinama zdravila DUTREBIS in sočasno uporabljenimi zdravili so prikazane spodaj v preglednici 1.

Preglednica 1
Podatki o farmakokinetičnih medsebojnih delovanjih obeh posameznih učinkovin zdravila
DUTREBIS in drugih zdravil

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje (mehanizem, če je znan)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom DUTREBIS
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA		
Zaviralci proteaz (PI)		
atazanavir/ritonavir /raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	AUC raltegravirja ↑ 41 % C _{12ur} raltegravirja ↑ 77 % C _{max} raltegravirja ↑ 24 % (zaviranje UGT1A1)	Odmerka zdravila DUTREBIS ni treba prilagoditi.
atazanavir/ritonavir/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
tipranavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	AUC raltegravirja ↓ 24 % C _{12ur} raltegravirja ↓ 55 % C _{max} raltegravirja ↓ 18 % (indukcija UGT1A1)	Odmerka zdravila DUTREBIS ni treba prilagoditi.
tipranavir/ritonavir/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)		
efavirenz/raltegravir (enkratni odmerek 400 mg raltegravirja)	AUC raltegravirja ↓ 36 % C _{12ur} raltegravirja ↓ 21 % C _{max} raltegravirja ↓ 36 % (indukcija UGT1A1)	Odmerka zdravila DUTREBIS ni treba prilagoditi.
efavirenz/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
etravirin/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	AUC raltegravirja ↓ 10 % C _{12ur} raltegravirja ↓ 34 % C _{max} raltegravirja ↓ 11 % (indukcija UGT1A1) AUC etravirina ↑ 10 % C _{12ur} etravirina ↑ 17 % C _{max} etravirina ↑ 4 %	Odmerka zdravila DUTREBIS ali etravirina ni treba prilagoditi.
etravirin/DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamivudina/300 mg raltegravirja)	AUC raltegravirja ↑ 8 % C _{max} raltegravirja ↑ 20 % C _{12ur} raltegravirja ↓ 14 %	
Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)		
emtricitabin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	Uporaba zdravila DUTREBIS v kombinaciji z zdravili, ki vsebujejo emtricitabin, ni priporočljiva, saj sta lamivudin (učinkovina zdravila DUTREBIS) in emtricitabin analoga citidina (npr. tveganje za medcelične interakcije, glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje (mehanizem, če je znan)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom DUTREBIS
tenofovir/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	AUC raltegravirja ↑ 49 % C _{12ur} raltegravirja ↑ 3 % C _{max} raltegravirja ↑ 64 % (mehanizem medsebojnega delovanja ni znan) AUC tenofovirja ↓ 10 % C _{24ur} tenofovirja ↓ 13 % C _{max} tenofovirja ↓ 23 %	Odmerka zdravila DUTREBIS ali tenofovirjevega dizoproksilfumarata ni treba prilagoditi.
tenofovir/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
zidovudin/lamivudin	FK lamivudina ↔ C _{max} zidovudina ↑ 28 % AUC zidovudina ↔	
zidovudin/raltegravir	Medsebojno delovanje ni raziskano.	Odmerka zdravila DUTREBIS ali zidovudina ni treba prilagoditi.
kladribin/raltegravir	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
kladribin/lamivudin	Možna medsebojna delovanja med lamivudinom in kladribinom zaradi zaviranja znotraj celične fosforilacije kladribina z lamivudinom.	
Zaviralci CCR5		
maravirok/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	AUC raltegravirja ↓ 37 % C _{12ur} raltegravirja ↓ 28 % C _{max} raltegravirja ↓ 33 % (mehanizem medsebojnega delovanja ni znan) AUC maraviroka ↓ 14 % C _{12ur} maraviroka ↓ 10 % C _{max} maraviroka ↓ 21 %	Odmerka zdravila DUTREBIS ali maraviroka ni treba prilagoditi.
maravirok/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HCV		
Zaviralci NS3/4A proteaz		
boceprevir/raltegravir (enkratni odmerek 400 mg raltegravirja)	AUC raltegravirja ↑ 4 % C _{12ur} raltegravirja ↓ 25 % C _{max} raltegravirja ↑ 11 % AUC boceprevirja ↓ 2 % C _{8ur} boceprevirja ↓ 26 % C _{max} boceprevirja ↓ 4 % (mehanizem medsebojnega delovanja ni znan)	Odmerka zdravila DUTREBIS ali boceprevirja ni treba prilagoditi.
boceprevir/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje (mehanizem, če je znan)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom DUTREBIS
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKIH OKUŽB		
Učinkovine za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifampicin/raltegravir (enkratni odmerek 400 mg raltegravirja)	AUC raltegravirja ↓ 40 % C _{12ur} raltegravirja ↓ 61 % C _{max} raltegravirja ↓ 38 % (indukcija UGT1A1)	Sočasna uporaba rifampicina z zdravilom DUTREBIS ni priporočljiva. Če se sočasni uporabi z rifampicinom ni mogoče izogniti, se lahko z zdravila DUTREBIS preide na zdravljenje s posameznima učinkovinama (lamivudinom in raltegravirjem). Za navodila o odmerjanju posameznih učinkovin zdravila DUTREBIS, prosimo, glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila za ti dve zdravili (glejte poglavje 4.4).
rifampicin/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
trimetoprim/sulfametoksazol/raltegravir	Medsebojno delovanje ni raziskano.	Odmerka zdravila DUTREBIS ali kombinacije trimetoprim/sulfametoksazol ni treba prilagoditi, če bolnik nima okvare ledvic (glejte poglavje 4.2). Sočasni uporabi zdravila DUTREBIS z visokimi odmerki kotrimoksazola za zdravljenje pljučnice s <i>Pneumocystis carinii</i> (PCP) in toksoplazmoze se je treba izogibati.
trimetoprim/sulfametoksazol/lamivudin	AUC lamivudina ↑ 40 % FK trimetoprima ↔ FK sulfametoksazola ↔	
SEDATIVI		
midazolam/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	AUC midazolama ↓ 8 % C _{max} midazolama ↑ 3 %	Odmerka zdravila DUTREBIS ali midazolama ni treba prilagoditi. Ti rezultati kažejo, da raltegravir ne inducira in ne zavira CYP3A4. Vpliva raltegravirja na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati za CYP3A4, tako ni pričakovati.
midazolam/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje (mehanizem, če je znan)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom DUTREBIS
ANTACIDI S KOVINSKIMI KATIONI		
antacid z magnezijevim in aluminijevim hidroksidom/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	AUC raltegravirja ↓ 49 % C _{12ur} raltegravirja ↓ 63 % C _{max} raltegravirja ↓ 44 % <u>2 uri pred raltegravirjem</u> AUC raltegravirja ↓ 51 % C _{12ur} raltegravirja ↓ 56 % C _{max} raltegravirja ↓ 51 % <u>2 uri po raltegravirju</u> AUC raltegravirja ↓ 30 % C _{12ur} raltegravirja ↓ 57 % C _{max} raltegravirja ↓ 24 % <u>6 ur pred raltegravirjem</u> AUC raltegravirja ↓ 13 % C _{12ur} raltegravirja ↓ 50 % C _{max} raltegravirja ↓ 10 % <u>6 ur po raltegravirju</u> AUC raltegravirja ↓ 11 % C _{12ur} raltegravirja ↓ 45 % C _{max} raltegravirja ↓ 10 % (kelacija kovinskih kationov)	Antacidi z aluminijem in magnezijem zmanjšajo koncentracijo raltegravirja v plazmi. Sočasna uporaba zdravila DUTREBIS z antacidi, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij, ni priporočljiva.
antacid z magnezijevim in aluminijevim hidroksidom/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
antacid s kalcijevim karbonatom/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	AUC raltegravirja ↓ 55 % C _{12ur} raltegravirja ↓ 32 % C _{max} raltegravirja ↓ 52 % (kelacija kovinskih kationov)	
antacid s kalcijevim karbonatom/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
ANTAGONISTI H ₂ IN ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE		
omeprazol/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	AUC raltegravirja ↑ 37 % C _{12ur} raltegravirja ↑ 24 % C _{max} raltegravirja ↑ 51 % (povečana topnost)	Odmerka zdravila DUTREBIS ni treba prilagoditi.
omeprazol/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
famotidin/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	AUC raltegravirja ↑ 44 % C _{12ur} raltegravirja ↑ 6 % C _{max} raltegravirja ↑ 60 % (povečana topnost)	Odmerka zdravila DUTREBIS ni treba prilagoditi.
famotidin/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
etinilestradiol norelgestromin/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	AUC etinilestradiola ↓ 2 % C _{max} etinilestradiola ↑ 6 % AUC norelgestromina ↑ 14 % C _{max} norelgestromina ↑ 29 %	Odmerka zdravila DUTREBIS ali hormonskih kontraceptivov (na podlagi estrogena in/ali

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje (mehanizem, če je znan)	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom DUTREBIS
etinilestradiol norelgestromin/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	progesterona) ni treba prilagoditi.
OPIOIDNI ANALGETIKI		
metadon/raltegravir (raltegravir 400 mg dvakrat na dan)	AUC metadona ↔ C _{max} metadona ↔	Odmerka zdravila DUTREBIS ali metadona ni treba prilagoditi.
metadon/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano.	

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila DUTREBIS se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

O uporabi raltegravirja pri nosečnicah ni zadostnih podatkov, toda velika količina podatkov o nosečnicah, ki so prejemale lamivudin (več kot 1.000 izidov po izpostavljenosti), ne kaže malformacijskih toksičnih učinkov. Študije z raltegravirjem na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Pri bolnicah, ki so hkrati okužene s hepatitisom, prejemajo zdravilo DUTREBIS in zanosijo, je treba upoštevati možnost ponovitve hepatitisa po prenehanju uporabe zdravila DUTREBIS.

Moteno delovanje mitohondrijev

In vitro in *in vivo* je bilo dokazano, da nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze v različni meri okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (glejte poglavje 4.4).

Register nosečnic, med nosečnostjo zdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili

Za spremljanje izidov nosečnosti (izidov za mater in plod) pri bolnicah, ki so med nosečnostjo pomotoma jemale zdravilo DUTREBIS, je bil vzpostavljen Register nosečnic, med nosečnostjo zdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili. Zdravnike prosimo, da takšne bolnice zabeležijo v ta register.

Pri odločanju o uporabi protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in s tem o zmanjševanju tveganja za prenos virusa HIV na novorojenca je za opredelitev varnosti za plod praviloma treba upoštevati podatke iz študij na živalih kot tudi klinične izkušnje pri nosečnicah.

Dojenje

Ni priporočljivo, da ženska med jemanjem zdravila DUTREBIS doji. Praviloma je priporočljivo, da z virusom HIV okužene matere ne dojijo svojih dojenčkov in tako preprečijo prenos virusa HIV.

Po peroralni uporabi se je lamivudin izločal v materino mleko v podobnih koncentracijah, kot so bile koncentracije v serumu.

Ni znano, ali se raltegravir pri človeku izloča v materino mleko. Vendar se raltegravir izloča v mleko doječih podgan. Pri podganah, ki so prejemale odmerek 600 mg/kg/dan, so bile srednje koncentracije zdravilne učinkovine v mleku približno 3-krat večje od koncentracij v plazmi matere.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila DUTREBIS na plodnost pri človeku ni. Pri samcih in samicah podgan med uporabo odmerkov raltegravirja do 600 mg/kg/dan, ki so povzročili 3-krat večjo izpostavljenost, kot je dosežena s priporočenim odmerkom za človeka, niso opazili vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z režimi, ki so vključevali raltegravir, so poročali o pojavu omotice, kar lahko pri nekaterih bolnikih vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Z zdravilom DUTREBIS niso izvedli specifičnih kliničnih študij pri bolnikih. Varnostni profil zdravila DUTREBIS temelji na podatkih o varnosti vsake od obeh posameznih učinkovin zdravila DUTREBIS (lamivudina in raltegravirja).

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z lamivudinom, so glavobol, navzea, splošno slabo počutje, utrujenost, znaki in simptomi v nosu, driska in kašelj. Med zdravljenjem z raltegravirjem so najpogostejše poročali o glavobolu in navzeji.

Med uporabo nukleozidnih analogov so poročali o primerih laktacidoze (v nekaterih primerih s smrtnim izidom), po navadi skupaj s hudo hepatomegalijo in steatozo jeter (glejte poglavje 4.4).

Pri predhodno že zdravljenih in tudi nezdravljenih bolnikih, pri katerih je bilo uvedeno zdravljenje z raltegravirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so poročali o rakavih obolenjih. Specifična rakava obolenja so po vrsti in deležu ustrezala pričakovanim pri bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo. Tveganje za pojav raka je bilo v teh študijah podobno v skupinah, ki so prejemale raltegravir, in v skupinah, ki so prejemale primerjalna zdravila.

Pri bolnikih, zdravljenih z raltegravirjem, so opazili nenormalne laboratorijske vrednosti kreatin-kinaze (2. do 4. stopnje). Poročali so o miopatiji in rabdomiolizi. Zdravilo DUTREBIS je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so že kdaj imeli miopatijo ali rabdomiolizo, in bolnikih, ki imajo kateri koli predispozicijski dejavnik zanj, vključno z zdravljenjem z drugimi zdravili, ki so povezana z njima (glejte poglavje 4.4).

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo pri bolnikih, okuženih s HIV, povezano s prerazporeditvijo telesnega maščevja (lipodistrofijo), ki vključuje izgubo podkožnega maščevja periferno in na obrazu, povečanje intraabdominalnega in visceralnega maščevja, hipertrofijo dojke in dorzocervikalno kopičenje maščevja (bivolja grba).

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo povezano s presnovnimi nepravilnostmi, kot so hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, odpornost na insulin, hiperglikemija in hiperlaktatemija (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o primerih osteonekroze, predvsem pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalne boleznijo HIV ali med dolgotrajnim kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem. Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so v času uvedbe kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja imunsko zelo oslabei, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot je Gravesova bolezen) med imunsko reaktivacijo; vendar je čas do njihovega nastanka zelo različen in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Med zdravljenjem boleznijo HIV z lamivudinom in/ali raltegravirjem (samima ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili) so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah in pri spremljanju v obdobju trženja, so navedeni spodaj po organskem sistemu in absolutni pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Pogostnost	Lamivudin in/ali raltegravir (sama ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)*
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	genitalni herpes, folikulitis, gastroenteritis, herpes simpleks, okužba s herpes virusom, herpes zoster, gripa, absces bezgavk, <i>molluscum contagiosum</i> , nazofaringitis, okužba zgornjih dihal
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	kožni papilom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	anemija zaradi pomanjkanja železa, bolečine v bezgavkah, limfadenopatija, nevtropenija in anemija (obe občasno hudi), trombocitopenija
	zelo redki	čista aplazija eritrocitov
Bolezni imunskega sistema	občasni	sindrom imunske obnove, preobčutljivost na zdravilo, preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan apetita
	občasni	kaheksija, sladkorna bolezen, dislipidemija, hiperholesterolemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperfagija, povečan apetit, polidipsija, motnje prehranjevanja, motnje telesnega maščevja
Psihiatrične motnje	pogosti	nenormalne sanje, nespečnost, nočne more, nenormalno vedenje, depresija
	občasni	duševne motnje, poskus samomora, anksioznost, stanje zmedenosti, depresivno razpoloženje, huda depresija, nespečnost srednje faze, spremembe razpoloženja, napad panike, motnje spanja, samomorilne misli, samomorilno vedenje (predvsem pri bolnikih, ki so v preteklosti že kdaj imeli psihiatrične motnje)
Bolezni živčevja	pogosti	omotica, glavobol, psihomotorična hiperaktivnost
	občasni	amnezija, sindrom karpalnega kanala, kognitivna motnja, motnje pozornosti, posturalna omotica, motnje okušanja, hypersomnija, hipestezija, letargija, motnje spomina, migrena, periferna nevropatija, parestezija, zaspanost, tenzijski glavobol, tremor, slaba kakovost spanja
Očesne bolezni	občasni	okvara vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vrtočlavica
	občasni	tinitus
Sične bolezni	občasni	palpitacije, sinusna bradikardija, ventrikularne ekstrasistole
Žilne bolezni	občasni	naval vročine, hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kašelj, zamašen nos
	občasni	disfonija, epistaksa
Bolezni prebavil	pogosti	napihnjenost trebuha, diareja, flatulenca, navzea, bruhanje, dispepsija, bolečine ali krči v trebuhu

Organski sistem	Pogostnost	Lamivudin in/ali raltegravir (sama ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili)*
	občasni	gastritis, nelagodje v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, občutljivost trebuha, nelagodje v anorektalnem predelu, zaprtost, suha usta, nelagodje v epigastriju, erozivni duodenitis, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, gingivitis, glositis, odinofagija, pankreatitis, peptična razjeda, krvavitev iz danke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatitis, steatoza jeter, alkoholni hepatitis, odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, alopecija
	občasni	akne, akneiformen dermatitis, suha koža, eritem, upadlost obraza, hiperhidroza, lipoatrofija, pridobljena lipodistrofija, lipohipertrofija, nočno znojenje, prurigo, pruritis, generaliziran pruritis, makularen izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, srbeč izpuščaj, poškodbe kože, urtikarija, kseroderma, Stevens-Johnsonov sindrom, izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS)
	redki	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgija, mišične motnje
	občasni	artritis, bolečina v hrbtu, bolečina v ledvenem predelu, mišično-skeletna bolečina, mialgija, bolečina v vratu, osteopenija, bolečina v okončini, tendinitis, rabdomioliza
Bolezni sečil	občasni	odpoved ledvic, nefritis, nefrolitiza, nokturija, ledvična cista, okvara ledvic, tubulointersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija, menopavzalni simptomi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	astenija, utrujenost, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura
	občasni	nelagodje v prsih, mrzlica, edem obraza, povečanje maščobnega tkiva, občutek živčnosti, submandibularna tvorba, periferni edemi, bolečina
Preiskave	pogosti	netipični limfociti, zvišani jetrni encimi (AST, ALT), zvišani trigliceridi v krvi, zvišane lipaze, zvišana pankreatična amilaza v krvi
	občasni	zmanjšano absolutno število nevtrofilcev, zvišana alkalna fosfataza, znižani albumini v krvi, zvišana amilaza v krvi, zvišan bilirubin v krvi, zvišan holesterol v krvi, zvišan kreatinin v krvi, zvišana glukoza v krvi, zvišana sečnina v krvi, zvišana kreatin fosfokinaza, zvišana glukoza v krvi na tešče, prisotnost glukoze v urinu, zvišani lipoproteini velike gostote (HDL), povišano internacionalno normalizirano razmerje, zvišani lipoproteini majhne gostote (LDL), zmanjšano število trombocitov, pozitiven izvid eritrocitov v urinu, povečan obseg pasu, povečanje telesne mase, zmanjšano število belih krvnih celic
Poškodbe, zastrupitve ter zapleti postopkov	občasni	nenamerno preveliko odmerjanje
*Podatki o neželenih učinkih so zbrani na podlagi vsake od obeh posameznih učinkovin zdravila DUTREBIS.		

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri vsakem od naslednjih kliničnih neželenih učinkov, opisanih za raltegravir, je bil vsaj en primer resen: genitalni herpes, anemija, sindrom imunske obnove, depresija, duševne motnje, poskus samomora, gastritis, hepatitis, odpoved ledvic, nenamerno preveliko odmerjanje.

V kliničnih študijah so pri že zdravljenih bolnikih, ki so prejeli raltegravir, izpuščaji (ne glede na vzrok) pogostejše opazili pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo raltegravirja in darunavirja, kot pri bolnikih, ki so prejeli raltegravir brez darunavirja ali darunavir brez raltegravirja. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalca vzročno povezan z zdravilom, je bila podobna. Delež izpuščaja (ne glede na vzrok), prilagojen glede na izpostavljenost, je bil 10,9 oz. 4,2 oz. 3,8 na 100 bolnikov-let; delež z zdravilom povezanega izpuščaja pa 2,4 oz. 1,1 oz. 2,3 na 100 bolnikov-let. Izpuščaji, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so bili po jakosti blagi do zmerni in niso povzročili prenehanja zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

Predhodno že zdravljeni bolniki (N = 114/699 ali 16 %; HBV = 6 %, HCV = 9 %, HBV + HCV = 1 %) in predhodno še nezdravljeni bolniki (N = 34/563 ali 6 %; HBV = 4 %, HCV = 2 %, HBV + HCV = 0,2 %) s sočasnimi kroničnim (vendar ne akutnim) aktivnim hepatitisom B in/ali hepatitisom C so lahko bili vključeni v študije III. faze z raltegravirjem pod pogojem, da izhodiščne vrednosti testov jetrne funkcije niso presegale 5-kratne zgornje meje normalnih vrednosti. Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C je bil varnostni profil raltegravirja na splošno podoben kot pri bolnikih brez sočasne okužbe z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C, čeprav so bili deleži nenormalnih vrednosti AST in ALT v obeh zdravljenih skupinah nekoliko večji v podskupini, ki je bila sočasno okužena z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C. V 96. tednu so se pri predhodno že zdravljenih bolnikih s sočasno okužbo, ki so se zdravili z raltegravirjem, pojavila odstopanja od normalnih laboratorijskih vrednosti 2. stopnje ali več, kar predstavlja poslabšanje stopnje v primerjavi z izhodiščno vrednostjo AST pri 29 % bolnikov, ALT pri 34 % bolnikov in skupnega bilirubina pri 13 % bolnikov, v primerjavi z vsemi ostalimi osebami, ki so prejemale raltegravir, pri katerih so se odstopanja vrednosti AST pojavila pri 11 % bolnikov, ALT pri 10 % bolnikov in skupnega bilirubina pri 9 % bolnikov. V 240. tednu so se pri predhodno nezdravljenih bolnikih s sočasno okužbo, ki so se zdravili z raltegravirjem, pojavila odstopanja od normalnih laboratorijskih vrednosti 2. stopnje ali več, kar predstavlja poslabšanje stopnje v primerjavi z izhodiščno vrednostjo AST pri 22 % bolnikov, ALT pri 44 % bolnikov in skupnega bilirubina pri 17 % bolnikov, v primerjavi z vsemi ostalimi osebami, ki so prejemale raltegravir, pri katerih so se odstopanja vrednosti AST pojavila pri 13 % bolnikov, ALT pri 13 % bolnikov in skupnega bilirubina pri 5 % bolnikov.

Med spremljanjem raltegravirja v obdobju trženja so ugotovili naslednje neželene učinke: trombocitopenijo, samomorilne misli, samomorilno vedenje (predvsem pri bolnikih, ki so v preteklosti že kdaj imeli psihiatrične motnje), odpoved jeter, Stevens-Johnsonov sindrom, izpuščaji z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS), rabdomiolizo.

Pediatrska populacija

Zdravilo DUTREBIS se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let, ali pri bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg, ker je treba odmerek v tej populaciji bolnikov določiti glede na telesno maso (glejte poglavje 5.2).

Raltegravir so v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami preučili v študiji IMPAACT P1066 pri 126 otrocih in mladostnikih, okuženih z virusom HIV-1, starih od 2 do 18 let, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi učinkovinami (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Od 126 bolnikov jih je 96 prejelo priporočeni odmerek raltegravirja.

Pri teh 96 otrocih in mladostnikih so bile pogostnost, vrsta in resnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov do 48. tedna primerljive s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih.

Pri enem bolniku so se pojavili z zdravilom povezani neželeni učinki psihomotorična hiperaktivnost 3. stopnje, nenormalno vedenje in nespečnost. Pri enem bolniku se je pojavil resen z zdravilom povezan alergijski izpuščaj 2. stopnje.

Pri enem bolniku so se pojavile z zdravilom povezane nenormalne laboratorijske vrednosti AST (4. stopnje) in ALT (3. stopnje), ki so bile ocenjene kot resne.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Uporaba zelo velikih odmerkov lamivudina v akutnih študijah na živalih ni povzročila toksičnih učinkov na organe. Podatkov o posledicah zaužitja akutnih prevelikih odmerkov pri človeku je malo. Smrtnih primerov ni bilo in vsi bolniki so okrevali. Po takšnem prevelikim odmerjanju niso opazili specifičnih znakov ali simptomov.

V primeru prevelikega odmerjanja so primerni standardni podporni ukrepi, npr. odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil in uvedba kliničnega nadzora (vključno s spremljanjem elektrokardiograma). Po potrebi je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

Lamivudin se dializira, tako da bi bilo za zdravljenje prevelikega odmerjanja mogoče uporabiti kontinuirano hemodializo, vendar to ni raziskano.

Specifičnih informacij o zdravljenju v primeru prevelikega odmerjanja raltegravirja ni.

Upoštevati je treba, da je raltegravir za klinično uporabo na voljo v obliki kalijeve soli. Obseg izločanja raltegravirja s hemodializo ni znan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, antivirusna zdravila za zdravljenje HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR16

Mehanizem delovanja

Lamivudin je nukleosidni zaviralec reverzne transkriptaze (NRTI – *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*), ki deluje proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV) in virusu hepatitisa B (HBV).

Raltegravir je zaviralec integraze, ki deluje proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1).

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Podatki, pridobljeni *in vitro*, nakazujejo, da nadaljnja uporaba lamivudina v protiretrovirusnem režimu lahko kljub razvoju M184V omogoči rezidualno protiretrovirusno aktivnost (verjetno zaradi okvarjene virusne sposobnosti). Klinični pomen teh izsledkov ni ugotovljen.

V celičnih kulturah humanih T-limfoidnih celic, okuženih z varianto virusa HIV-1 H9IIIB, prilagojeno za celično linijo, je raltegravir v koncentracijah 31 ± 20 nM povzročil 95 % zaviranje (IC_{95}) replikacije virusa HIV-1 (v primerjavi z netretiranimi, z virusom okuženimi kulturami). Poleg tega je raltegravir zaviral razmnoževanje virusa v kulturah z mitogenom aktiviranih humanih perifernih monocitov, okuženih z različnimi, predvsem kliničnimi izolati virusa HIV-1, vključno z izolati 5 podtipov, razen podtipa B, in izolati, odpornimi na zaviralce reverzne transkriptaze in zaviralce proteaze. V enem

infekcijskem ciklu je raltegravir zavrl okužbo 23 izolatov HIV, ki so predstavljali 5 podtipov, razen podtipa B, in 5 cirkulirajočih rekombinantnih oblik z vrednostmi IC50 od 5 do 12 nM.

Odpornost

Odpornost HIV-1 na lamivudin vključuje pojav aminokislinske spremembe M184V blizu aktivnega mesta virusne reverzne transkriptaze (RT). Ta različica se pojavi tako *in vitro* kot pri bolnikih, okuženih s HIV-1, zdravljenih s protivirusnim zdravljenjem, ki vključuje lamivudin. Mutanti M184V kažejo močno zmanjšano občutljivost na lamivudin in tudi zmanjšano sposobnost razmnoževanja virusa *in vitro*. Študije *in vitro* kažejo, da proti zidovudinu odporni izolati lahko postanejo občutljivi na zidovudin, če istočasno pridobijo odpornost proti lamivudinu. Klinični pomen takšnih izsledkov ostaja slabo opredeljen.

Navzkrižna odpornost, ki jo prenaša M184V RT, je omejena na skupino nukleozidnih zaviralcev protiretrovirusnih zdravil. Zidovudin in stavudin ohranita svoje protiretrovirusno delovanje proti HIV-1, ki je odporen na lamivudin. Abakavir ohrani svoje protiretrovirusno delovanje proti HIV-1, ki je odporen na lamivudin in ima le mutacijo M184V. Mutant M184V RT kaže < 4-kratno zmanjšanje občutljivosti na didanozin; klinični pomen teh izsledkov ni znan. Testiranje občutljivosti *in vitro* ni standardizirano in rezultati se lahko razlikujejo glede na metodološke dejavnike.

Citotoksičnost lamivudina za limfocite iz periferne krvi, dozorele celične linije limfocitov in monocitov-makrofagov in različne progenitorske celice kostnega mozga *in vitro* je majhna.

Večina virusov, izoliranih pri bolnikih, ki se niso odzvali na zdravljenje z raltegravirjem, je imela visoko stopnjo odpornosti na raltegravir, ki je bila posledica pojava dveh ali več mutacij. Pri večini so bile prisotne mutacije aminokislinske 155 (N155 sprememba na H), aminokislinske 148 (Q148 sprememba na H, K ali R) ali aminokislinske 143 (Y143 sprememba na H, C ali R) skupaj s še eno ali več dodatnimi mutacijami integraze (npr. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Mutacije so zmanjšale občutljivost virusa na raltegravir. Z dodatnimi mutacijami se je občutljivost na raltegravir še dodatno zmanjšala. Med dejavniki, ki zmanjšajo verjetnost pojava odpornosti, sta manjše izhodiščno virusno breme in uporaba drugih aktivnih protiretrovirusnih zdravil. Mutacije, povezane z odpornostjo na raltegravir, so običajno povezane tudi z odpornostjo na zaviralec prenosa zapisa integraze elvitegravir. Mutacije aminokislinske 143 so povezane z večjo odpornostjo na raltegravir kot na elvitegravir, mutacija E92Q pa je povezana z večjo odpornostjo na elvitegravir kot na raltegravir. Virusi z mutacijo aminokislinske 148 skupaj z eno ali več drugimi mutacijami odpornosti na raltegravir so lahko klinično pomembno odporni tudi na dolutegravir.

Klinična učinkovitost z lamivudinom

Klinične študije so pokazale, da lamivudin v kombinaciji z zidovudinom zmanjša virusno breme HIV-1 in poveča število celic CD4. Podatki o kliničnih opazovanih dogodkih kažejo, da lamivudin v kombinaciji z zidovudinom pomembno zmanjša tveganje za napredovanje bolezni in umrljivost.

Podatki iz kliničnih študij kažejo, da kombinacija lamivudina in zidovudina zakasni pojav izolatov, odpornih na zidovudin, pri posameznikih, ki pred tem še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja.

Lamivudin se široko uporablja kot komponenta protiretrovirusnega kombiniranega zdravljenja z drugimi protiretrovirusnimi zdravili iz iste skupine (NRTI) ali iz drugih skupin (zaviralci proteaz, nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, zaviralci integraze).

Protiretrovirusno zdravljenje z več zdravili, ki vključuje lamivudin, se je izkazalo za učinkovito pri bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja, kot tudi pri bolnikih, okuženih z virusi z mutacijami M184V.

Razmerje med občutljivostjo HIV na lamivudin *in vitro* in kliničnim odzivom na zdravljenje, ki vključuje lamivudin, še preučujejo.

Učinkovitosti lamivudina pri bolnikih z virusom HIV, ki so sočasno okuženi z virusom HBV, niso posebej preučevali.

Klinična učinkovitost z raltegravirjem

Dokaz za učinkovitost raltegravirja temelji na analizi 96-tedenskih podatkov dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študij (BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2, Protokola 018 in 019) pri odraslih bolnikih, okuženih s HIV-1 in predhodno že zdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, ter na analizi 240-tedenskih podatkov randomiziranega, dvojno slepega, z zdravilno učinkovino nadzorovanega preskušanja (STARTMRK, Protokol 021) pri odraslih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil.

Predhodno že zdravljeni odrasli bolniki

Študiji BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2 (multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji) sta ovrednotili varnost in protiretrovirusno delovanje 400 mg raltegravirja dvakrat na dan v primerjavi s placebom v kombinaciji z optimiziranim osnovnim zdravljenjem (OBT - *optimized background therapy*) pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, starih 16 let ali več in z dokazano odpornostjo na vsaj 1 zdravilo iz vsake od 3 skupin protiretrovirusnih zdravil (NRTI, NNRTI in PI). Pred randomizacijo so raziskovalci izbrali OBT na osnovi bolnikovega predhodnega zdravljenja in na osnovi testiranja genotipske in fenotipske odpornosti virusa.

Demografske (spol, starost in rasa) in izhodiščne značilnosti so bile med prejemniki 400 mg raltegravirja dvakrat na dan in prejemniki placeba primerljive. Bolniki so se predhodno zdravili z 12 protiretrovirusnimi zdravili (mediana vrednost) in zdravljenje je trajalo 10 let (mediana vrednost). Bolniki so se v sklopu OBT zdravili s 4 protiretrovirusnimi zdravili (mediana vrednost).

Rezultati analiz po 48 in 96 tednih

Preglednica 2 prikazuje dolgotrajne izide (po 48 in 96 tednih) pri bolnikih, ki so prejeli priporočeni odmerek 400 mg raltegravirja dvakrat na dan iz združenih študij BENCHMRK 1 in BENCHMRK 2.

Preglednica 2
Izid učinkovitosti v 48. in 96. tednu zdravljenja

Združeni podatki študij BENCHMRK 1 in 2	48 tednov		96 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (N = 462)	placebo + OBT (N = 237)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan + OBT (N = 462)	placebo + OBT (N = 237)
Odstotek HIV-RNA < 400 kopij/ml (95 % IZ)				
Vsi bolniki [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Izhodiščna značilnost [‡]				
HIV-RNA	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
> 100.000 kopij/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
≤ 100.000 kopij/ml				
Število celic CD4 ≤ 50 celic/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 in ≤ 200 celic/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celic/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Rezultat občutljivosti (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 in več	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Odstotek HIV-RNA < 50 kopij/ml (95 % IZ)				
Vsi bolniki [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Izhodiščna značilnost [‡]				

Združeni podatki študij BENCHMRK 1 in 2	48 tednov		96 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan +	placebo +	raltegravir 400 mg dvakrat na dan +	placebo +
	OBT	OBT	OBT	OBT
	(N = 462)	(N = 237)	(N = 462)	(N = 237)
Parameter				
HIV-RNA				
> 100.000 kopij/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 kopij/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Število celic CD4 ≤ 50 celic/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 in ≤ 200 celic/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 celic/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 55)
Rezultat občutljivosti (GSS) §				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 in več	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Povprečna sprememba števila celic CD4 (95 % IZ), celic/mm³				
Vsi bolniki†	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Izhodiščna značilnost‡				
HIV-RNA	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
> 100.000 kopij/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	111 (98, 131)	53 (36, 70)
≤ 100.000 kopij/ml				
Število celic CD4 ≤ 50 celic/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 in ≤ 200 celic/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 celic/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Rezultat občutljivosti (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 in več	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Nedokončano zdravljenje je označeno kot neuspešno; zdravljenje pri bolnikih, ki so predčasno prenehali z zdravljenjem, je tako označeno kot neuspešno. Naveden je odstotek bolnikov z odzivom in pripadajoči 95-odstotni interval zaupanja (IZ).

‡ Pri analizi po prognostičnih dejavnikih so vrednosti za virološki neuspeh prenesli k odstotku < 400 in 50 kopij/ml. Za povprečne spremembe števila celic CD4 so za virološke neuspehe uporabili prenesene izhodiščne vrednosti.

§ Rezultat genotipske občutljivosti (GSS - *Genotypic Sensitivity Score*) je bil definiran kot skupno število peroralnih protiretrovirusnih zdravil pri optimiziranem osnovnem zdravljenju (OBT) na katera so bili izolati virusa pri testiranju genotipske odpornosti genotipsko občutljivi. Pri bolnikih, ki predhodno še niso prejeli enufvirtida, je bila uporaba enfuvirtida pri optimiziranem osnovnem zdravljenju upoštevana kot uporaba enega aktivnega zdravila. Podobno je bila pri bolnikih, ki še niso prejeli darunavirja, uporaba darunavirja v okviru OBT upoštevana kot uporaba enega aktivnega zdravila.

Raltegravir je dosegel virološke odzive (z uporabo metode nedokončanje = neuspeh)

HIV RNA < 50 kopij/ml pri 61,7 % bolnikov po 16 tednih, pri 62,1 % po 48 tednih in pri 57,0 % po 96 tednih. Pri nekaterih bolnikih se je med 16. in 96. tednom pojavil virusni preobrat. Med dejavniki, povezanimi z neuspehom, so visoko izhodiščno virusno breme in OBT, ki ni vključevalo vsaj enega močnega aktivnega sredstva.

Prehoda na raltegravir

V študijah SWITCHMRK 1 in 2 (Protokola 032 in 033) so ovrednotili bolnike, okužene s HIV, ki so bili na supresivnem zdravljenju (HIV RNA ob presejanju < 50 kopij/ml, stabilen režim > 3 mesece), in sicer 2 tableti z 200 mg lopinavirja (+) in 50 mg ritonavirja dvakrat na dan ter vsaj 2 nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze. Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali, tako da so nadaljevali z jemanjem po 2 tableti lopinavirja (+) ritonavirja dvakrat na dan (N = 174 oz. N = 178) ali pa so lopinavir (+) ritonavir zamenjali s 400 mg raltegravirja dvakrat na dan (N = 174 oz. N = 176). Bolniki z virološkim neuspehom v preteklosti niso bili izključeni. Število predhodnih protiretrovirusnih terapij ni bilo omejeno.

Študiji so končali po primarni analizi učinkovitosti 24. teden, ker nista pokazali neinferiornosti raltegravirja v primerjavi z lopinavirjem (+) ritonavirjem. V obeh študijah se je v 24. tednu supresija

HIV RNA na manj kot 50 kopij/ml ohranila pri 84,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela raltegravir, in pri 90,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela lopinavir (+) ritonavir (z uporabo metode nedokončanje = neuspeh). Glede potrebe po uporabi raltegravirja skupaj z drugo učinkovino glejte poglavje 4.4.

Predhodno še nezdravljeni odrasli bolniki

V študiji STARTMRK (multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, z zdravilno učinkovino nadzorovani študiji) so ocenjevali varnost in protiretrovirusno delovanje 400 mg raltegravirja dvakrat na dan v primerjavi s 600 mg efavirenza pred spanjem v kombinaciji z emtricitabinom (+) tenofovirjem pri še nezdravljenih bolnikih, okuženih s HIV in HIV RNA > 5.000 kopij/ml. Randomizacija je bila stratificirana po koncentraciji HIV RNA ob presejanju (≤ 50.000 kopij/ml in > 50.000 kopij/ml) ter po statusu hepatitisa B ali C (pozitiven ali negativen).

Demografske (spol, starost in rasa) in izhodiščne značilnosti bolnikov so bile med skupino, ki je prejela 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, in skupino, ki je prejela 600 mg efavirenza pred spanjem, primerljive.

Rezultati analiz po 48 in 240 tednih

Glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti je bil delež (%) bolnikov, ki so 48. teden dosegli HIV RNA < 50 kopij/ml, v skupini z raltegravirjem 241/280 (86,1 %) in v skupini z efavirenzem 230/281 (81,9 %). Razlika med zdravljenjema (raltegravir – efavirenz) je bila 4,2 % (95 % IZ: -1,9, 10,3) in to kaže, da je raltegravir neinferioren efavirenzu (rednost p za neinferiornost < 0,001). V 240. tednu je bila razlika med zdravljenjema (raltegravir – efavirenz) 9,5 % (95 % IZ: 1,7, 17,3). Preglednica 3 prikazuje izide 48. in 240. teden pri bolnikih, ki so v študiji STARTMRK prejeli priporočeni odmerek 400 mg raltegravirja dvakrat na dan.

Preglednica 3
Izid učinkovitosti v 48. in 240. tednu zdravljenja

Študija STARTMRK	48 tednov		240 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (N = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (N = 282)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (N = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (N = 282)
Odstotek HIV-RNA < 50 kopij/ml (95 % IZ)				
Vsi bolniki [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Izhodiščna značilnost [‡]				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 kopij/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Število celic CD4 ≤ 50 celic/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 in ≤ 200 celic/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 celic/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Virusni podtip klad B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Virusni podtipi, razen klad B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)

Študija STARTMRK	48 tednov		240 tednov	
	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (N = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (N = 282)	raltegravir 400 mg dvakrat na dan (N = 281)	efavirenz 600 mg pred spanjem (N = 282)
Povprečna sprememba števila celic CD4 (95 % IZ), celic/mm³				
Vsi bolniki [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Izhodiščna značilnost [‡]				
HIV-RNA > 100.000 kopij/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 kopij/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Število celic CD4 ≤ 50 celic/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	311 (242, 386)
> 50 in ≤ 200 celic/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 celic/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Virusni podtip klad B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Virusni podtipi, razen klad B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Nedokončano zdravljenje je označeno kot neuspešno: zdravljenje pri bolnikih, ki so predčasno prenehali z zdravljenjem, je tako označeno kot neuspešno. Naveden je odstotek bolnikov z odzivom in pripadajoči 95-odstotni interval zaupanja (IZ).

[‡] Pri analizi po prognostičnih dejavnikih so vrednosti za virološki neuspeh prenesene k odstotku < 400 in 50 kopij/ml. Za povprečne spremembe števila celic CD4 so za virološke neuspehe uporabili prenesene izhodiščne vrednosti.

Opombe: Analiza temelji na vseh podatkih, ki so na voljo.
Raltegravir in efavirenz sta bila uporabljena z emtricitabinom (+) ter zofovirjem.

Pediatrična populacija

Zdravilo DUTREBIS se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let, ali pri bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg, ker je treba odmerek v tej populaciji bolnikov določiti glede na telesno maso (glejte poglavje 5.2).

Študija IMPAACT P1066 je bila multicentrična študija I./II. faze za oceno farmakokinetičnega profila, varnosti, prenašanja in učinkovitosti raltegravirja pri otrocih, okuženih z virusom HIV. Študija je zajela 126 že zdravljenih otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let. Bolnike so razvrstili glede na starost, najprej so vključili mladostnike in nato vedno mlajše otroke. Bolniki so prejeli zdravilo v obliki 400-mg tablete (od 6 do 18 let) ali v obliki žvečljivih tablet (od 2 do manj kot 12 let). Raltegravir so prejeli poleg optimalnega osnovnega režima zdravljenja.

Faza določitve začetnega odmerka je vključevala obsežno ovrednotenje farmakokinetike. Izbira odmerka je temeljila na doseganju podobne plazemske izpostavljenosti raltegravirju in podobne najmanjše koncentracije kot pri odraslih in na sprejemljivi kratkoročni varnosti. Po izbiri odmerka so bili za oceno dolgotrajne varnosti, prenašanja in učinkovitosti vključeni dodatni bolniki. Od 126 bolnikov jih je 96 prejelo priporočen odmerek raltegravirja (glejte poglavje 4.2).

Preglednica 4

Izhodiščne značilnosti in izidi učinkovitosti v 24. in 48. tednu v študiji IMPAACT P1066 (od 2 do 18 let starosti)

Parameter	Populacija s končnim odmerkom	
	N = 96	
Demografski podatki		
Starost (leta), mediana [razpon]	13 [2 – 18]	
Moški spol	49 %	
Rasa		
kavkazijska	34 %	
črna	59 %	
Izhodiščne značilnosti		
HIV-1 RNA v plazmi (log ₁₀ kopij/ml), povprečje [razpon]	4,3 [2,7 – 6]	
Število celic CD4 (celic/mm ³), mediana [razpon]	481 [0 – 2361]	
Odstotek CD4, mediana [razpon]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1 RNA > 100.000 kopij/ml	8 %	
CDC HIV kategorija B ali C	59 %	
Predhodna uporaba protiretrovirusnih zdravil po skupinah		
NNRTI	78 %	
PI	53 %	
Odziv	24. teden	48. teden
Dosežen ≥ 1 log ₁₀ padec HIV RNA od izhodišča ali < 400 kopij/ml	72 %	79 %
Dosežena HIV RNA < 50 kopij/ml	54 %	57 %
Povprečno povečanje števila celic CD4 (%) od izhodišča	119 celic/mm ³ (3,8 %)	156 celic/mm ³ (4,6 %)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Biološko uporabnost zdravila DUTREBIS (150 mg lamivudina/300 mg raltegravirja) v tabletah s fiksno kombinacijo odmerkov so ocenili glede na posamezni učinkovini, uporabljeni sočasno (150 mg lamivudina in 400 mg raltegravirja), pri 103 zdravih osebah. Lamivudin v tabletah s fiksno kombinacijo odmerkov je bil bioekvivalenten lamivudinu (samostojno zdravilo) po uporabi posamezne učinkovine. Raltegravir v tabletah s fiksno kombinacijo odmerkov ni bil bioekvivalenten glede na C₁₂, vendar glede na farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje ni pričakovati, da bi se izpostavljenost raltegravirju po uporabi tablet s fiksno kombinacijo odmerkov klinično pomembno razlikovala od izpostavljenosti po uporabi raltegravirja samega.

Absorpcija

Ob uporabi zdravila DUTREBIS se raltegravir na tešče absorbira s $t_{\max}$ približno 1 uro. To je nekoliko hitreje kot raltegravir v poloksamer, ki ima $t_{\max}$ približno 3 ure. Biološka uporabnost raltegravirja v zdravilu DUTREBIS na tešče je približno 60 %, kar je več od biološke uporabnosti raltegravirja v obliki raltegravirjevega poloksamera in to je razlog za razliko v odmerku raltegravirja. Po absorpciji so porazdelitev, presnova in izločanje lamivudina in raltegravirja podobne kot pri posamezno uporabljenim referenčnih učinkovinah, kot je opisano v naslednjih odstavkih.

Lamivudin se dobro absorbira iz prebavil in biološka uporabnost peroralno uporabljenega lamivudina pri odraslih je ponavadi med 80 in 85 %. Povprečni čas ($t_{\max}$) do največje koncentracije v serumu ($C_{\max}$) je po peroralni uporabi približno eno uro. Na podlagi podatkov študije pri zdravih prostovoljcih je med uporabo terapijskega odmerka 150 mg dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja povprečna (KV) $C_{\max}$ lamivudina v plazmi 1,2 µg/ml (24 %) in njegova $C_{\min}$ 0,09 µg/ml (27 %). Povprečna vrednost AUC (KV) v odmernem intervalu 12 ur je 4,7 µg·h/ml (18 %). Med uporabo terapijskega odmerka 300 mg enkrat na dan je v stanju dinamičnega ravnovesja povprečna (KV) $C_{\max}$ 2,0 µg/ml (26 %), $C_{\min}$ 0,04 µg/ml (34 %) in 24-urna AUC 8,9 µg·h/ml (21 %).

Sočasna uporaba zidovudina in lamivudina povzroči 13 % povečanje izpostavljenosti zidovudinu in 28 % povečanje največje koncentracije v plazmi. To velja za nepomembno za varnost bolnikov, zato prilagoditve odmerkov niso potrebne.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek raltegravirja na tešče, se vrednosti AUC in $C_{\max}$ v razponu odmerkov od 100 mg do 1.600 mg povečujejo sorazmerno z odmerkom. Pri odmerkih v razponu od 100 do 800 mg se vrednost C_{12ur} raltegravirja povečuje sorazmerno z odmerkom, pri odmerkih v razponu od 100 mg do 1.600 mg pa nekoliko manj kot sorazmerno z odmerkom. Pri bolnikih sorazmernosti z odmerkom niso dokazovali.

Med uporabo raltegravirja dvakrat na dan je farmakokinetično stanje dinamičnega ravnovesja doseženo hitro, v približno prvih 2 dneh uporabe. Akumulacija AUC in $C_{\max}$ je majhna oziroma je n. Opazili so rahlo akumulacijo C_{12ur} .

Na splošno je bila opažena znatna spremenljivost farmakokinetičnih lastnosti raltegravirja. V študijah BENCHMRK 1 in 2 je bil koeficient variacije (KV) variabilnosti C_{12ur} med osebami 212 % in pri posamezni osebi 122 %. Razlogi za variabilnost v študiji BENCHMRK so lahko razlike v sočasnem jemanju s hrano in sočasno uporabljanimi zdravili. V celoti rezultati kliničnih farmakoloških študij z zdravilom DUTREBIS kažejo podobno izpostavljenost učinkovinama kot s posamezno uporabljenima lamivudinom in raltegravirjem, vključno s podobno variabilnostjo C_{12ur} in $C_{\max}$ raltegravirja. Farmakokinetične lastnosti, uporaba v posebnih populacijah in medsebojna delovanja zdravil za vsako od obeh posameznih učinkovin (lamivudin in raltegravir) veljajo tudi za zdravilo DUTREBIS.

Odprta, randomizirana navzkrižna študija enkratnega odmerka z dvema obdobjema je ocenila vpliv mastnega obroka na zdravilo DUTREBIS pri 20 zdravih preiskovancih in preiskovankah. V primerjavi med uporabo na poln in prazen želodec je za zdravilo DUTREBIS pokazala podobne vrednosti AUC in nekoliko nižje vrednosti $C_{\max}$ (23 % za raltegravir in 21 % za lamivudin). Poleg tega so ugotovili višjo vrednost C_{12ur} (20 % za raltegravir in 53 % za lamivudin). Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne in zdravilo DUTREBIS se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Študije intravenske uporabe lamivudina so pokazale povprečen volumen porazdelitve 1,3 l/kg. Ugotovljeni eliminacijski razpolovni čas je od 5 do 7 ur. Povprečen sistemski očistek lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, predvsem z ledvičnim očistkom (> 70 %) preko transportnega sistema organskih kationov.

Lamivudin ima v razponu terapevtskih odmerkov linearno farmakokinetiko in majhno vezavo na glavno plazemsko beljakovino albumin (< 16 % do 36 % na albumin v serumu v študijah *in vitro*).

Skopi podatki kažejo, da lamivudin prehaja v osrednje živčevje in doseže cerebrospinalno tekočino (CSF – *cerebrospinal fluid*). Povprečno razmerje med koncentracijo lamivudina v CSF in serumu od 2 do 4 ure po peroralni uporabi je bilo približno 0,12. Dejanski obseg prehajanja ali povezava s klinično učinkovitostjo nista znana.

Pri koncentracijah od 2 do 10 μM je vezava raltegravirja na beljakovine v plazmi približno 83 %. Pri podganah raltegravir zlahka prehaja skozi placento, v možgane pa ne prehaja v pomembnejšem obsegu.

V dveh študijah pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki so prejeli 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, so raltegravir zlahka odkrili v cerebrospinalni tekočini. V prvi študiji (N = 18) je bila mediana koncentracija v cerebrospinalni tekočini 5,8 % (v razponu od 1 do 53,5 %) odgovarjajoče koncentracije v plazmi. V drugi študiji (N = 16) je bila mediana koncentracija v cerebrospinalni tekočini 3 % (razpon: od 1 do 61 %) odgovarjajoče koncentracije v plazmi. Ti mediani deleži so približno 3- do 6-krat nižji od proste frakcije raltegravirja v plazmi.

Biotransformacija in izločanje

Aktivna oblika, znotrajcelični lamivudin trifosfat, ima v celici daljši končni razpolovni čas (od 16 do 19 ur) kot ga ima lamivudin v plazmi (od 5 do 7 ur).

Lamivudin se v glavnem izloča skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Verjetnost za presnovna medsebojna delovanja lamivudina z drugimi zdravili je majhna zaradi majhnega obsega presnove v jetrih (od 5 do 10 %) in majhne vezave na beljakovine v plazmi.

Študije pri bolnikih z okvaro ledvic kažejo, da moteno delovanje ledvic vpliva na izločanje lamivudina. Zdravila DUTREBIS ne smejo prejemati bolniki z očistkom kreatinina < 50 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Medsebojno delovanje s trimetoprimom, sestavino kotrimoksazola, v terapevtskih odmerkih poveča izpostavljenost lamivudinu za 40 %. Vendar to ne zahteva prilagoditve odmerka, razen če ima bolnik tudi okvaro ledvic (glejte poglavji 4.5 in 4.2). Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba uporabo kotrimoksazola z lamivudinom skrbno oceniti.

Navidezni razpolovni čas raltegravirja je približno 9 ur s krajšim razpolovnim časom v fazi (~1 ura), ki predstavlja velik del AUC. Po peroralni uporabi radioaktivno označenega raltegravirja se je približno 51 % odmerka izločilo v blatu in približno 32 % odmerka v urinu. V blatu je bil prisoten le raltegravir, ki je v največji meri verjetno nastal s hidrolizo raltegravirjevega glukuronida in se izločil z žolčem, kot so ugotovili v predkliničnih raziskavah. V urinu so odkrili dve spojini: raltegravir in raltegravirjev glukuronid; raltegravir je predstavljal približno 9 % odmerka, raltegravirjev glukuronid pa 23 % odmerka. Glavna snov v obtoku je bil raltegravir, na katerega je odpadlo približno 70 % skupne radioaktivnosti, preostala radioaktivnost v plazmi je bila posledica raltegravirjevega glukuronida. Študije, v katerih so uporabili kemične zaviralce, selektivne za izooblike, in s cDNA-izražene UDP glukuronoziltransferaze (UGT) kažejo, da je UGT1A1 glavni encim, odgovoren za nastajanje raltegravirjevega glukuronida. Podatki torej kažejo, da je glukuronidacija z UGT1A1 pri človeku glavni mehanizem očistka raltegravirja.

Polimorfizem UGT1A1

Primerjava 30 oseb z genotipom *28/*28 in 27 oseb z divjim genotipom je med uporabo raltegravirja pokazala, da je bilo geometrično povprečno razmerje (90 % IZ) vrednosti AUC 1,41 (0,96, 2,09), geometrično povprečno razmerje C_{12ur} pa 1,91 (1,43, 2,55). Osebam, ki imajo zaradi genetskega polimorfizma zmanjšano aktivnost UGT1A1, odmerka ni treba prilagoditi.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetika zdravila DUTREBIS v populaciji pediatričnih bolnikov v kliničnih študijah ni bila raziskana. Zdravila DUTREBIS se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let, ali pri bolnikih s telesno maso manj kot 30 kg, ker je treba odmerek v tej populaciji bolnikov določiti glede na telesno maso.

Odmerjanje lamivudina v zdravilu DUTREBIS je v pediatrični populaciji enako odmerjanju samega lamivudina (zdravilo EPIVIR).

Ugotovljeno je, da raltegravir v tabletah s fiksno kombinacijo odmerkov DUTREBIS (300 mg raltegravirja) ni bil bioekvivalenten glede na C_{12} , vendar glede na farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje ni pričakovati, da bi se izpostavljenost raltegravirju klinično pomembno razlikovala. Na podlagi modeliranja in simulacij z uporabo farmakokinetičnih podatkov o raltegravirju pri odraslih, farmakokinetika raltegravirja v zdravilu DUTREBIS pri otrocih predvidoma doseže izpostavljenosti, ki so bile pri odraslih predhodno ugotovljene kot varne in učinkovite.

Farmakokinetika zdravila DUTREBIS pri otrocih, mlajših od 6 let, ni določena.

Starejši bolniki

Odmerka zdravila DUTREBIS ni treba prilagoditi glede na starost. Farmakokinetika lamivudina po uporabi pri bolnikih, starejših od 65 let, ni raziskana, vendar med bolniki v preiskovanih starostnih skupinah (od 19 do 71 let, z manjšim številom oseb (8), starejših od 65 let) starost ni imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko raltegravirja.

Spol, rasa in ITM

Odmerka zdravila DUTREBIS ni treba prilagoditi glede na spol, raso ali ITM. Glede na spol, raso ali indeks telesne mase (ITM) pri odraslih niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki raltegravirja.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z insuficienco ledvic študije z zdravilom DUTREBIS niso bile izvedene. Priporočila temeljijo na podatkih, ki so na voljo za posamezni učinkovini. Zdravila DUTREBIS ne smejo prejemati bolniki z očistkom kreatinina < 50 ml/min. Pri bolnikih, ki imajo večjo verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic, je treba spremljati delovanje ledvic. Če se očistek kreatinina zmanjša na < 50 ml/min, je treba z zdravila DUTREBIS preiti na zdravljenje s posameznima učinkovinama (lamivudinom in raltegravirjem). Za navodila o odmerjanju posameznih učinkovin z zdravila DUTREBIS, prosimo, glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila za ti dve zdravili. Ker obseg izločanja zdravila DUTREBIS pri dializi ni znan, se je treba izogibati zaužitju zdravila pred dializo (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetične lastnosti lamivudina so proučili v majhni skupini odraslih, okuženih s HIV-1, z okvarjenim delovanjem ledvic.

Izpostavljenost (AUC_{∞}), $C_{\max}$ in razpolovni čas so se povečevali z zmanjševanjem delovanja ledvic (izraženim z očistkom kreatinina). Navidezni celotni peroralni očistek (CL/F) lamivudina se je z zmanjšanjem očistka kreatinina zmanjšal. Delovanje ledvic ni pomembno vplivalo na $t_{\max}$.

Za raltegravir je ledvični očistek nespremenjene zdravilne učinkovine manj pomembna pot izločanja. Študijo farmakokinetike raltegravirja so izvedli pri odraslih bolnikih s hudo insuficienco ledvic. Poleg tega so insuficienco ledvic ocenili v sestavljeni farmakokinetični analizi. Farmakokinetika se pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic in zdravih osebah ni klinično pomembno razlikovala.

Okvara jeter

Pri bolnikih z insuficienco jeter študije z zdravilom DUTREBIS niso bile izvedene. Priporočila temeljijo na podatkih, ki so na voljo za posamezni učinkovini. Bolnikom z blago do zmerno insuficienco jeter odmerka zdravila DUTREBIS ni treba prilagoditi.

Farmakokinetične lastnosti lamivudina so proučili pri odraslih z okvarjenim delovanjem jeter. Zmanjševanje delovanja jeter ni vplivalo na farmakokinetične parametre, zato bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter odmerka lamivudina ni treba prilagoditi. Varnost in učinkovitost lamivudina nista raziskani pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter.

Raltegravir se v glavnem izloča z glukuronidacijo, ki poteka v jetrih. Farmakokinetika se pri odraslih bolnikih z zmerno jetrno insuficienco in zdravih osebah ni klinično pomembno razlikovala. Vpliva hude jetrne insuficience na farmakokinetiko raltegravirja niso raziskovali (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Farmakokinetika med nosečnostjo

Po peroralni uporabi je bila farmakokinetika lamivudina v pozni nosečnosti podobna kot pri ženskah, ki niso noseče.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije z zdravilom DUTREBIS na živalih niso bile izvedene. Naslednji podatki temeljijo na izsledkih ločenih študij vsake od obeh posameznih učinkovin zdravila DUTREBIS (lamivudina in raltegravirja).

Uporaba velikih odmerkov lamivudina v študijah toksičnosti na živalih ni bila povezana s toksičnimi učinki na katerega od pomembnih organov. Ob največjih odmerkih so zabeležili manjše učinke na kazalce delovanja jeter in ledvic, kakor tudi občasno zmanjšanje mase jeter. Opažena klinično pomembna učinka sta bila zmanjšanje števila eritrocitov in nevtropenija.

Predklinične toksikološke študije, vključno z običajnimi študijami farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, škodljivega vpliva na razvoj in juvenilnimi študijami toksičnosti so bile z raltegravirjem izvedene na miših, podganah, psih in kuncih. Učinki pri izpostavljenosti, ki je dovolj presegala izpostavljenost pri klinični uporabi, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Mutagenost

Lamivudin v bakterijskih testih ni bil mutagen, vendar je enako kot številni nukleozidni analogi pokazal aktivnost v citogenetskem preizkusu *in vitro* in v preizkusu na celicah mišjega limfoma. Lamivudin *in vivo* ni bil genotoksičen v odmerkih, ki so povzročili koncentracije v plazmi 40- do 50-krat večje od pričakovanih kliničnih koncentracij v plazmi. Ker testi *in vivo* niso potrdili mutagenega delovanja lamivudina, ugotovljenega *in vitro*, sklepajo, da lamivudin ne pomeni genotoksične nevarnosti za bolnike, zdravljene z njim.

V študiji genotoksičnosti preko placent so pri opicah primerjali zidovudin sam s kombinacijo zidovudina in lamivudina v odmerkih, kakršnim so izpostavljeni ljudje. Študija je pokazala, da so imeli plodovi, ki so bili *in utero* izpostavljeni kombinaciji, višjo raven vgrajenja nukleozidnih analogov v DNA v številnih organih in znake večjega skrajšanja telomerov kot plodovi, izpostavljeni samo zidovudinu. Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

Z raltegravirjem pri testih mutageneze na mikrobih (Amesov test) *in vitro*, preizkusih alkalne elucije za ugotavljanje poškodb DNA *in vitro* in študijah kromosomskih aberacij *in vitro* ter *in vivo* niso odkrili znakov mutagenosti ali genotoksičnosti.

Karcinogenost

Rezultati dolgotrajnih študij karcinogenosti z lamivudinom pri podganah in miših niso pokazali karcinogenega potenciala, ki bi bil pomemben za človeka.

Študija karcinogenosti raltegravirja pri miših ni pokazala nobenega karcinogenega potenciala. Pri največjih odmerkih, za mišje samice 400 mg/kg/dan in za mišje samce 250 mg/kg/dan, je bila sistemska izpostavljenost podobna kot pri kliničnem odmerku 400 mg dvakrat na dan. Pri podganah so tumorje nosu/nazofarinksa (slizničnoznelični karcinom) odkrili pri samicah, ki so dobivale odmerke 300 in 600 mg/kg/dan, in pri samcih, ki so dobivali odmerke 300 mg/kg/dan. Te novotvorbe so lahko posledica lokalnega odlaganja in/ali aspiracije zdravila na sluznici nosu/nazofarinksa med peroralnim dajanjem zdravila po cevi za hranjenje in posledičnega kroničnega draženja in vnetja. Verjetno je to za nameravano klinično uporabo le malo pomembno. Pri odmerkih, pri katerih ni bilo opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bila sistemska izpostavljenost podobna kot pri kliničnem odmerku 400 mg dvakrat na dan. V standardnih študijah genotoksičnosti raltegravir ni bil mutagen in klastogen.

Škodljivi vplivi na razvoj

Raltegravir v študijah škodljivih vplivov na razvoj pri podganah in kuncih ni bil teratogen. Pri mladičih podgan, ki so bile izpostavljene raltegravirju v količini, ki je bila glede na AUC_{0-24ur} približno 1,4-krat tolikšna kot izpostavljenost pri človeku med uporabo 400 mg dvakrat na dan, so opazili nekoliko večjo pojavnost prekomernega števila reber. Pri izpostavljenosti, ki je bila glede na AUC_{0-24ur} 3,4-krat tolikšna kot izpostavljenost pri človeku med uporabo 400 mg dvakrat na dan, niso opazili učinkov na razvoj (glejte poglavje 4.6). Pri kuncih o podobnih izsledkih niso poročali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza, 2910
premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza

Filmska obloga

hipromeloza
laktoza monohidrat
triacetin
rumeni železov oksid
indigotin (E132)
titanov dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju zdravila je rok uporabnosti med uporabo 30 dni, pri shranjevanju do 30 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zaporko, varno za otroke (HDPE), z zaščitno folijo.
Velikost pakiranja: 1 plastenka s 60 tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/995/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Za tem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov (glejte (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNOSTNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsaki spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Škatla****1. IME ZDRAVILA**

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmsko obložene tablete
lamivudin/raltegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lamivudina in 300 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POTI UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/995/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

DUTREBIS

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**Nalepka plastenke****1. IME ZDRAVILA**

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmsko obložene tablete
lamivudin/raltegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lamivudina in 300 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD + logotip

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/995/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmsko obložene tablete lamivudin/raltegravir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

Če ste starš otroka, ki prejema zdravilo DUTREBIS, natančno preberite navodilo skupaj z otrokom.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo DUTREBIS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo DUTREBIS
3. Kako jemati zdravilo DUTREBIS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila DUTREBIS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo DUTREBIS in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo DUTREBIS

Zdravilo DUTREBIS je protiretrovirusno zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje okužbe z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV). Vsebuje zdravilni učinkovini lamivudin in raltegravir:

- lamivudin spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, imenovanih nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI).
- raltegravir spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci HIV integraze.

Za kaj uporabljamo zdravilo DUTREBIS

Zdravilo DUTREBIS uporabljamo za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virusom humane imunске pomanjkljivosti). Virus HIV je virus, ki povzroča AIDS (sindrom pridobljene imunске pomanjkljivosti).

Zdravilo DUTREBIS uporabljamo v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih 6 let ali več, s telesno maso vsaj 30 kg, ki so okuženi z virusom HIV. Zdravnik vam je predpisal zdravilo DUTREBIS, da bi zdravilo pomagalo obvladovati okužbo z virusom HIV.

Kako deluje zdravilo DUTREBIS

Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili lahko zdravilo DUTREBIS:

- zmanjša količino virusa HIV v krvi (ki jo imenujemo "virusna obremenitev"),
- poveča število celic CD4 (vrsta belih krvnih celic, ki imajo pomembno vlogo pri vzdrževanju zdravega imunskega sistema, ki se bori proti okužbi).

Zmanjšanje količine virusa HIV v krvi lahko izboljša delovanje imunskega sistema. To pomeni, da lahko telo bolje premaguje okužbo.

Zdravilo DUTREBIS tudi pomaga ustaviti nastajanje encima, imenovanega "HIV integraza".

Virus HIV potrebuje ta encim za nastajanje novih virusov.

Zdravilo DUTREBIS ne ozdravi okužbe z virusom HIV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo DUTREBIS

Ne jemljite zdravila DUTREBIS:

- če ste alergični na lamivudin, raltegravir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila DUTREBIS posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Ne pozabite, da zdravilo DUTREBIS ne ozdravi okužbe z virusom HIV. To pomeni, da se še vedno lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z virusom HIV, če zdravila DUTREBIS ne jemljete, kot vam je naročil zdravnik.

Pred začetkom jemanja zdravila DUTREBIS se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli depresijo ali kakšno duševno bolezen. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali raltegravir (ena od zdravilnih učinkovin v zdravilu DUTREBIS), so poročali o depresiji, vključno s samomorilnimi mislimi in obnašanjem, še posebej pri bolnikih, ki so že kdaj prej imeli depresijo ali duševno bolezen.
- če imate težave z ledvicami. Zdravnik se lahko odloči in vam odnerek spremeni, in sicer tako, da boste ločeno jemali vsako od obeh učinkovin, ki ju vsebuje zdravilo DUTREBIS.
- če ste kdaj imeli težave z jetri, vključno s hepatitisom B ali C. Zdravnik bo morda z ustreznimi preiskavami ocenil, kako hudo bolezen jeter imate, preden se bo odločil, ali lahko jemljete to zdravilo. Ne prenehajte jemati zdravila DUTREBIS, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se pred začetkom jemanja zdravila DUTREBIS posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Prenašanje virusa HIV na druge osebe

Do okužbe z virusom HIV lahko pride pri stiku s okuženo krvjo ali spolnem odnosu z osebo, okuženo z virusom HIV. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Bodite pozorni na neželene učinke

Zdravilo DUTREBIS lahko povzroči nekatere neželene učinke, o katerih se morate posvetovati z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Za več informacij o neželenih učinkih glejte poglavje 4.

Težave s kožo

Če se vam pojavi izpuščaj, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli raltegravir (eno od zdravilnih učinkovin v zdravilu DUTREBIS), so bile opisane hude in življenjsko nevarne kožne in alergijske reakcije.

Težave z mišicami

Če se vam med jemanjem tega zdravila pojavijo nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost mišic ali njihova šibkost, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Okužbe

Nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če opazite kateri koli simptom okužbe, na primer:

- zvišano telesno temperaturo in/ali slabo počutje.

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV in predhodno oportunistično okužbo, se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV pojavijo znaki in simptomi vnetja zaradi predhodne okužbe. Domnevno so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega

odziva, ki telesu omogoči, da se spopade z okužbami, ki so bile pred tem morda prisotne brez opaznih simptomov.

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če opazite kateri koli simptom okužbe ali kateri koli drug simptom, na primer:

- šibkost mišic, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu, razbijanje srca (palpitacije), tresenje ali hiperaktivnost.

Laktacidoza

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo zdravilo DUTREBIS ali podobna zdravila, se lahko razvije neželen učinek, imenovan "laktacidoza", skupaj z oteklostjo jeter. Laktacidoza je posledica kopičenja mlečne kisline v telesu. Je redka (pojavlja se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov) in če se razvije, se to običajno zgodi po nekaj mesecih zdravljenja. Lahko je življenjsko nevarna in lahko povzroči odpoved notranjih organov.

- Laktacidoza je verjetnejša pri bolnikih, ki imajo težave z jetri, ali tistih z močnejšo prekomerno telesno maso, zlasti pri ženskah.

Med zdravljenjem vas bo zdravnik opazoval glede znakov laktacidoze.

Zdravnika morate nemudoma obvestiti, če se vam pojavi kateri od naslednjih znakov laktacidoze, ali kateri koli drug simptom, ki vas skrbi:

- globoko, hitro, težko dihanje, zaspanost, omrtvičenost ali šibkost rok ali nog, siljenje na bruhanje ali bruhanje, bolečine v trebuhu.

Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano zdravljenje proti HIV, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kosti zaradi nezadostne prekrvavitve kosti). To je verjetneje med dolgotrajnim zdravljenjem HIV, v primeru hude okvare imunskega sistema, prekomerne telesne teže ter uživanja alkohola ali drugih zdravil, imenovanih kortikosteroidi. Zdravnika morate obvestiti, če opazite katerega od naslednjih znakov osteonekroze:

- togost sklepov, bolečnost in bolečine (zlasti v kolku, kolenu ali rami) in težave z gibljivostjo.

Spremembe oblike telesa

Če opazite spremembe oblike telesa, se posvetujte z zdravnikom. Osebam, ki jemljejo protiretrovirusna zdravila, se lahko spremeni oblika telesa. Vzrok tega je spremenjena porazdelitev maščevja:

- zmanjšanje maščevja na nogah, rokah in obrazu, dodatno maščevje se lahko nabere na trebuhu, prsih ali notranjih organih, na zadnji strani vratu se lahko pojavijo maščobne bule (temu včasih pravijo bivolja goba). Ni še znano, kaj povzroči te spremembe. Prav tako ni znano, ali imajo kakšne dolgoročne vplive.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo zdravilo DUTREBIS ali druga protiretrovirusna zdravila, se lahko pojavijo tudi spremembe izvidov preiskav krvi:

- zvišana koncentracija mlečne kisline v krvi, ki lahko v redkih primerih povzroči laktacidozo, zvišana koncentracija sladkorja in maščob (trigliceridov in holesterola) v krvi, odpornost na insulin (če imate sladkorno bolezen, boste morda morali spremeniti odmerek insulina za ureditev sladkorja v krvi).

Otroci in mladostniki

Zdravila DUTREBIS se ne sme uporabljati pri otrocih mlajših od 6 let.

Druga zdravila in zdravilo DUTREBIS

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, ker zdravilo DUTREBIS lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili.

Zdravila DUTREBIS se ne sme uporabljati z naslednjimi zdravili. Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati:

- zdravila, ki vsebujejo lamivudin – uporabljajo se za zdravljenje okužbe z virusom HIV ali hepatitisa B
- zdravila, ki vsebujejo raltegravir ali emtricitabin – uporabljajo se za zdravljenje okužbe z virusom HIV
- velike odmerke kotrimoksazola – uporablja se za zdravljenje okužb
- trimetoprim – uporablja se za zdravljenje okužb
- interferone (z ribavirinom ali brez njega) – uporabljajo se za zdravljenje hepatitisa
- kladribin – uporablja se za zdravljenje dlakavocelične levkemije
- antacide, ki vsebujejo aluminij in/ali magnezij – uporabljajo se pri zgagi. Z zdravnikom se posvetujte glede drugih zdravil, ki jih lahko jemljete.
- rifampicin – uporablja se za zdravljenje nekaterih okužb, na primer tuberkuloze. Rifampicin lahko zniža koncentracijo raltegravirja (ene od zdravilnih učinkovin v zdravilu DUTREBIS). Če jemljete rifampicin, se lahko zdravnik odloči in vam odmerek spremeni, in sicer tako, da boste ločeno jemali vsako od obeh učinkovin, ki ju vsebuje zdravilo DUTREBIS.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Zdravila DUTREBIS ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.
- Z virusom HIV okužene ženske ne smejo dojit, kajti otrok se lahko preko materinega mleka okuži z virusom HIV. O najustrenejšem načinu hranjenja otroka se posvetujte z zdravnikom.

Če ste noseči ali dojite, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste med jemanjem tega zdravila omotični, ne smete upravljati s stroji, voziti ali kolesariti.

Zdravilo DUTREBIS filmsko obložene tablete vsebuje laktozo.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo DUTREBIS

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravilo DUTREBIS je treba uporabljati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Koliko zdravila morate vzeti

Odrasli, otroci in mladostniki

Priporočen odmerek je 1 tableta dvakrat na dan.

Jemanje tega zdravila

- Tableto morate pogoltniti celo (ne smete je drobiti ali žvečiti).
- To zdravilo lahko jemljete skupaj s hrano ali pijačo ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila DUTREBIS, kot bi smeli

Ne vzemite večjega števila tablet, kot vam jih je predpisal zdravnik. Če ste vzeli preveč tablet, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo DUTREBIS

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če v 6 urah ugotovite, da ste pozabili vzeti zdravilo, morate tableto vzeti takoj. Če to ugotovite pozneje kot v 6 urah, izpustite odmerek zdravila in vzemite naslednji odmerek kot običajno.

Če ste prenehali jemati zdravilo DUTREBIS

Pomembno je, da tablete DUTREBIS jemljete natanko tako, kot vam je naročil zdravnik. Zdravila ne smete prenehati jemati, ker:

- je zelo pomembno, da vsa zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV jemljete natančno po zdravnikovih navodilih in ob predpisanem času. Na ta način bo delovanje vseh zdravil boljše, možnost, da zdravila proti virusu HIV ne bi pomagala (kar imenujemo tudi "odpornost na zdravilo") pa je pri tem manjša.
- Ko vam začne tablet DUTREBIS zmanjkovati, si pravočasno priskrbite nove. To je zelo pomembno, saj ne smete biti brez zdravila, tudi kratek čas ne. Že med kratko prekinitvijo jemanja zdravila se lahko poveča količina virusa v krvi. To lahko pomeni, da bo virus HIV postal odporen na zdravilo DUTREBIS in okužbo bo težje zdraviti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo DUTREBIS vsebuje dve zdravilni učinkovini: lamivudin in raltegravir. Spodaj so navedeni neželeni učinki obeh posameznih učinkovin, ki ju vsebuje zdravilo DUTREBIS.

Resni neželeni učinki

Če opazite kaj od naslednjega, takoj obiščite zdravnika:

Ti so občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- okužba s herpesom, vključno s papilomcem
- anemija, tudi zaradi pomanjkanja železa
- znaki in simptomi okužbe ali vnetja
- duševne motnje
- namen ali poskus samomora
- vnetje želodca
- vnetje jeter (hepatitis); če hepatitis povzroči simptome, so med njimi lahko bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje in bruhanje, pomanjkanje občutka lakote, zlatenica (porumenelost kože ali očesnih beločnic)
- odpoved jeter (jetra prenehajo delovati, kar lahko povzroči hude krvavite, otekanje in težave z dihanjem)
- alergijski izpuščaj (vključno z rdečimi pikami in pegami, včasih z mehurji in oteklostjo kože)
- določene vrste težav z ledvicami, vključno s stanji, ko ledvice izgubijo sposobnost za odstranjevanje odpadnih snovi in odvečne vode iz krvnega obtoka. Kopičenje odpadnih snovi in tekočin prizadene še druge organske sisteme in lahko povzroči zaplete.
- jemanje večje količine zdravila, kot je priporočeno

Ti so redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- laktacidoza – med znaki so globoko, hitro, težko dihanje, zaspanost, omrtvičenost ali šibkost rok ali nog, siljenje na bruhanje ali bruhanje, bolečine v trebuhu.

Če opazite katerega izmed zgoraj navedenih neželenih učinkov, takoj obiščite zdravnika.

Drugi neželeni učinki

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol, omotica
- siljenje na bruhanje ali bruhanje, driska, bolečine v želodcu
- utrujenost, pomanjkanje energije, težave s spanjem (nespečnost)
- zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje
- bolečine in nelagodje v mišicah, bolečine v sklepih
- kašelj, razdražen nos ali izcedek iz nosu
- izpuščaj, izpadanje las (alopecija)
- zmanjšan apetit
- nenormalne sanje, nočne more, nenormalno obnašanje, občutki globoke žalosti in ničvrednosti
- vrtoglavica
- napenjanje, nabiranje plinov v želodcu ali črevesju, težave z želodcem, spahovanje
- izpuščaj (pogostejše, če je to zdravilo uporabljeno v kombinaciji z darunavirjem)
- zvišanje vrednosti krvnih preiskav delovanja jeter, nenormalne bele krvne celice, zvišana koncentracija maščob v krvi (na primer holesterola in trigliceridov), zvišane vrednosti encimov žlez slinavk ali trebušne slinavke

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- okužba korenin las ali dlak, gripa, virusna okužba kože, okužba zgornjih dihal (kot sta vnetje nosne votline ali sinusov, ki se nahajajo v bližini nosu, običajen prehlad), okužba bezgavk (žleze na vratu, pod pazduho in v dimljah)
- bradavica
- nizko število belih krvnih celic, ki premagujejo okužbo, boleče ali otekle bezgavke na vratu, pod pazduho in v dimljah
- alergijska reakcija
- povečan apetit, sladkorna bolezen, visok krvni sladkor, prekomerna žeja, močno hujšanje, motnja telesnega maščevja
- občutek tesnobe, občutek zmedenosti, depresivno razpoloženje, spremembe razpoloženja, napad panike
- izguba spomina, bolečine v udlih zaradi pritiska na živec, motnje pozornosti, omotica po hitri spremembi položaja telesa, motnje okušanja, večja zaspanost, pomanjkanje energije, pozabljivost, migrenski glavobol, zmanjšana občutljivost za dotik, omrtvičenost ali šibkost rok in/ali nog, mravljinčenje, zaspanost, tenzijski glavobol, tresenje, slaba kakovost spanja
- motnja vida
- brenčanje, piskanje, žvižganje, zvonjenje ali drugi nenehni šumi v ušesih
- palpitacije, počasno bitje srca, hitro ali neredno bitje srca
- vročinski oblivi, visok krvni tlak
- reek, hripav ali nenaraven glas, krvavitev iz nosu, zamašen nos
- bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v danki, zaprtost, suha usta, zgaga, bolečina pri požiranju, vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), razjeda ali draženje v želodcu ali zgornjem delu črevesja, krvavitev iz zadnjika, nelagodje v želodcu, vnetje dlesni, otekel, rdeč in boleč jezik
- kopičenje maščobe v jetrih
- akne, neobičajno izpadanje ali redčenje las, pordelost kože, nenavadna porazdelitev maščevja na telesu (to lahko obsega zmanjšanje maščevja na nogah, rokah in obrazu ter povečanje trebušne maščobe), prekomerno znojenje, nočno znojenje, zadebelitev in srbenje kože zaradi stalnega praskanja, poškodbe kože, suha koža
- bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh/mišicah, občutljive ali šibke mišice, bolečine v vratu, bolečine v rokah ali nogah, vnetje tetiv, zmanjšana količina mineralov v kosteh
- ledvični kamni, uriniranje ponoči, ledvična cista
- motnje erekcije, povečanje prsi pri moških, simptomi menopavze

- nelagodje v prsih, mrzlica, oteklost obraza, živčnost, bula na vratu, oteklost dlani, gležnjev ali stopal, bolečine
- izvid krvi, ki kaže zmanjšano število trombocitov v krvi (vrsta krvnih celic, ki pomaga pri strjevanju krvi), izvid krvi, ki kaže zmanjšano delovanje ledvic, zvišanje mišičnega encima v krvi, sladkor v urinu, rdeče krvne celice v urinu, povečanje telesne mase, povečan obseg pasu, znižanje beljakovin (albumina) v krvi, podaljšan čas strjevanja krvi, izvid krvi, ki kaže majhno število rdečih krvnih celic (anemija)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- resne alergijske reakcije, ki povzročijo oteklost obraza, jezika ali žrela, kar lahko povzroči težave s požiranjem ali dihanjem
- razgradnja mišičnega tkiva
- težave z jetri, na primer porumenelost kože ali očesnih beločnic, oteklost ali zamaženost jeter
- izvid krvi, ki kaže zvišanje encima, imenovanega amilaza

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- izvid krvi, ki kaže nezmožnost kostnega mozga za tvorbo novih rdečih krvnih celic (čista aplazija rdečih krvnih celic)

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

- hiperaktivnost

Med zdravljenjem z raltegravirjem so poročali o bolečinah v mišicah, njihovi občutljivosti in šibkosti.

Pri bolnikih, okuženih s HIV, obstaja večje tveganje za pojav raka kot pri bolnikih brez okužbe. V kliničnih študijah je bilo število bolnikov s HIV, ki so jemali raltegravir in se je pri njih pojavil rak, podobno številu bolnikov, ki so jemali druga zdravila za HIV.

Če opazite katerega od naštetih neželenih učinkov, obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila DUTREBIS

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo DUTREBIS

- Zdravilni učinkovini sta lamivudin in raltegravir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lamivudina in 300 mg raltegravirja (v obliki kalijeve soli).
- Pomožne snovi so: hipromeloza (2910), premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat in mikrokristalna celuloza. Poleg tega vsebuje filmska obloga naslednje neaktivne sestavine: hipromelozo, laktozo monohidrat, triacetin, rumeni železov oksid, indigotin (E132) in titanov dioksid.

Izgled zdravila DUTREBIS in vsebina pakiranja

Filmsko obložena tableta je ovalne oblike, zelene barve in ima na eni strani oznako "144". Na voljo je ena velikost pakiranja: 1 plastenka s 60 tabletami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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_lituva@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 4422 4000
dkmail@merck.com

NL

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

DE

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

NO

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

EE

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

AT

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58232010
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM. LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.