

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DUTREBIS 150 mg/300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Lamivudin und 300 mg Raltegravir (als Kalium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 39,70 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Grüne, ovale Tablette mit der Aufschrift "144" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DUTREBIS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, sofern kein Hinweis auf virale Resistenz gegen antiretrovirale Arzneimittel der Klasse der InSTI (Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren) oder der NRTI (nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) in der Krankengeschichte vorliegt (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Therapie von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt begonnen werden.

Dosierung

DUTREBIS muss in Kombination mit anderen aktiven antiretroviralen Therapien (ART) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Erwachsene Jugendliche und Kinder (6 bis 11 Jahre, mit einem Gewicht von mindestens 30 kg)

Die empfohlene Dosierung für DUTREBIS beträgt eine Tablette (150 mg Lamivudin/300 mg Raltegravir) zweimal täglich.

Raltegravir steht für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 11 kg auch als Kautablette zur Verfügung; für Kleinkinder und Säuglinge ab 4 Wochen mit einem Gewicht ab 3 kg bis unter 20 kg steht ein Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Verfügung. Bitte beachten Sie die weiteren Dosierungsangaben der jeweiligen Fachinformationen für die Kautabletten und das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Lamivudin steht für Kinder, die älter als 3 Monate sind und weniger als 14 kg wiegen, und für Patienten, die keine Tabletten schlucken können, auch als Suspension zum Einnehmen zur Verfügung.

Die Höchstdosis von DUTREBIS beträgt eine Tablette zweimal täglich.

Hinweise für versäumte Einnahme

Wenn die versäumte Einnahme von DUTREBIS innerhalb von 6 Stunden nach dem gewohnten Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, sollte den Patienten empfohlen werden, die verordnete Dosis schnellstmöglich nachzuholen. Wird die versäumte Einnahme erst nach 6 Stunden nach dem gewohnten Einnahmezeitpunkt bemerkt, sollte diese Dosis nicht nachgeholt werden und die Patienten sollten danach mit ihrem gewohnten Einnahmeschema fortfahren.

Ältere Patienten

Die Erfahrung bezüglich der Anwendung von Lamivudin und Raltegravir bei älteren Patienten ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.2). DUTREBIS sollte daher bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden. Da Lamivudin vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wird und ältere Patienten eher zu einer eingeschränkten Nierenfunktion neigen, sollte die Nierenfunktion überwacht werden. Eine Verminderung der Nierenfunktion kann die Umstellung der Behandlung von DUTREBIS auf ein Regime bestehend aus dessen Einzelkomponenten (Lamivudin und Raltegravir) erfordern. Die Dosierungsangaben der Produktinformationen für die einzelnen Wirkstoffe von DUTREBIS sind zu beachten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

DUTREBIS sollte bei Patienten mit einer Kreatininclearance unter 50 ml/min nicht gegeben werden. Die Nierenfunktion ist bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Nierenfunktionseinschränkung zu überwachen. Wenn die Kreatininclearance unter 50 ml/min sinkt, sollte die Behandlung mit DUTREBIS auf ein Regime bestehend aus dessen Einzelkomponenten (Lamivudin und Raltegravir) umgestellt werden. Die Dosierungsangaben der Produktinformationen für die einzelnen Wirkstoffe von DUTREBIS sind zu beachten. Da nicht bekannt ist, in welchem Ausmaß DUTREBIS dialysierbar ist, ist die Einnahme vor einer Dialyse zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung von DUTREBIS erforderlich. Verträglichkeit und Wirksamkeit von Lamivudin und Raltegravir sind bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen nicht erwiesen. DUTREBIS sollte daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

DUTREBIS sollte nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Dosierung für Kinder unter 6 Jahren oder für Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg muss gewichtsabhängig für die Einzelkomponenten von DUTREBIS bestimmt werden. Die Dosierungsangaben der Produktinformationen für die einzelnen Wirkstoffe von DUTREBIS sind zu beachten. Derzeit zur Verfügung stehende Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

DUTREBIS Tabletten können unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Die Tabletten sollten als ganzes geschluckt werden, wobei sie weder zerdrückt noch gekaut werden sollten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

DUTREBIS wird nicht zur Anwendung als Monotherapie empfohlen.

Depression

Über Depression, auch mit Suizidgedanken und suizidalem Verhalten, wurde im Zusammenhang mit Raltegravir berichtet, insbesondere bei Patienten mit einer Depression oder psychiatrischen

Erkrankung in der Vorgeschichte. Bei Patienten mit einer Depression oder psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

DUTREBIS sollte bei Patienten mit einer Kreatininclearance unter 50 ml/min nicht gegeben werden. Die Nierenfunktion ist bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Nierenfunktionseinschränkung zu überwachen. Wenn die Kreatininclearance unter 50 ml/min sinkt, sollte die Behandlung von DUTREBIS auf ein Regime bestehend aus dessen Einzelkomponenten (Lamivudin und Raltegravir) umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosierungsangaben der Produktinformationen für die einzelnen Wirkstoffe von DUTREBIS sind zu beachten.

Opportunistische Infektionen

Patienten, die Lamivudin oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Daher sollten sie unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit HIV-Begleiterkrankungen besitzen, bleiben.

HIV Übertragung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die gegenwärtige antiretrovirale Therapie Patienten mit einer HIV-Infektion nicht heilt und dass nicht nachgewiesen wurde, dass sie eine Übertragung von HIV über Kontakt mit Blut verhindert. Obwohl es sich gezeigt hat, dass eine wirksame Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Empfehlungen getroffen werden.

Virologisches Versagen und Resistenzentwicklung

Insgesamt wurde eine beträchtliche inter- und intraindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Raltegravir besitzt eine relativ niedrige genetische Barriere gegen Resistenz. Deshalb sollte DUTREBIS, wann immer dies möglich ist, mit einem anderen aktiven ART angewendet werden, um die Wahrscheinlichkeit eines virologischen Versagens und die Resistenzentwicklung zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1).

Pankreatitis

Unter Lamivudin traten selten Fälle von Pankreatitis auf. Es konnte aber nicht geklärt werden, ob diese Fälle auf die antiretrovirale Behandlung oder auf die HIV-Erkrankung selbst zurückzuführen waren. Die Behandlung mit DUTREBIS sollte sofort beendet werden, wenn klinische Anzeichen, Symptome oder abnorme Laborwerte, die auf eine Pankreatitis hindeuten, auftreten.

Laktatazidose

Über das Auftreten von Laktatazidose, die in der Regel mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert war, wurde unter Behandlung mit Nukleosidanaloga wie Lamivudin berichtet. Zu den frühen Anzeichen (symptomatische Hyperlaktatämie) zählen leichte Verdauungsbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifische Beeinträchtigungen des Wohlbefindens, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, respiratorische Symptome (schnelle und/oder tiefe Atmung) oder neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche).

Die Laktatazidosen sind mit einer hohen Mortalität verbunden und können mit Pankreatitis, Leberversagen oder Nierenversagen einhergehen.

Laktatazidosen traten im Allgemeinen nach einigen oder mehreren Monaten Behandlung auf.

Die Behandlung mit Nukleosidanaloga sollte bei Auftreten von symptomatischer Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder rasch ansteigenden Transaminasespiegeln abgebrochen werden.

Vorsicht ist bei der Anwendung von Nukleosidanaloga an jegliche Patienten (vor allem adipöse Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen sowie Hepatosteatose (einschließlich bestimmter Arzneimittel und Alkohol) geboten. Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion, die mit Interferon alpha und Ribavirin behandelt werden, stellen vermutlich eine besondere Risikogruppe dar.

Patienten mit einem erhöhten Risiko sollten engmaschig überwacht werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung von DUTREBIS erforderlich. Verträglichkeit und Wirksamkeit von Lamivudin und Raltegravir sind bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen nicht erwiesen. DUTREBIS sollte daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit einer vorbestehenden Funktionsstörung der Leber einschließlich chronischer Hepatitis zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger pathologische Veränderungen der Leberfunktion und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Falls bei diesen Patienten eine Verschlechterung der Lebererkrankung auftritt, sollte eine Unterechung bzw. eine Einstellung der Therapie erwogen werden.

Patienten mit HIV und Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Die Ärzte sollten sich an die gültigen Leitlinien zur HIV-Therapie halten, um HIV-Patienten mit einer HBV Ko-Infektion bestmöglichst zu behandeln. Im Fall einer gleichzeitigen antiviralen Therapie von Hepatitis B oder C beachten Sie bitte die Produktinformationen der betreffenden Arzneimittel. Wenn DUTREBIS bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Hepatitis-B-Infektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionswerte und der HBV-Replikationsmarker empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Lipodystrophie

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Proteasehemmern (PI) sowie der Lipoatrophie und Nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (Nukleosidanaloga / NRTI) hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie z. B. höherem Alter, und mit Arzneimittel-abhängigen Faktoren, wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden. Die Messung der Serumlipide im Nüchternzustand und der Blutglucose sollte erwogen werden. Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann sich eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*- (früher bekannt als: *Pneumocystis-carinii*-) Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Mitochondriale Funktionsstörung

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde in vitro und in vivo nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind meistens vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das in utero gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden.

Myopathie und Rhabdomyolyse

Myopathie und Rhabdomyolyse wurden unter Raltegravir berichtet. Bei Patienten, die bereits eine Myopathie oder Rhabdomyolyse in der Vergangenheit hatten oder prädisponierende Faktoren haben, einschließlich Anwendung von Arzneimitteln, die derartige Erkrankungen hervorrufen können, sollte eine Anwendung von DUTREBIS mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kombination mit anderen Arzneimitteln

DUTREBIS soll nicht mit anderen Arzneimitteln, die Lamivudin, Raltegravir oder Emtricitabin enthalten, eingenommen werden.

Die Kombination von Lamivudin mit Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von DUTREBIS mit aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida führte zu reduzierten Plasmaspiegeln von Raltegravir. Daher wird die Kombination von DUTREBIS mit aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Antazida nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

DUTREBIS sollte nicht zusammen mit Rifampicin gegeben werden, da Rifampicin den Plasmaspiegel von Raltegravir reduziert (siehe Abschnitt 4.5); der Einfluss auf die Wirksamkeit von Raltegravir ist nicht bekannt. Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann auf eine Therapie mit den Einzelkomponenten (Lamivudin und Raltegravir) umgestellt werden. Die Dosierungsangaben der Produktinformationen für die einzelnen Wirkstoffe von DUTREBIS sind zu beachten.

Weiterhin ist bei Kombination von DUTREBIS mit weiteren starken Induktoren der Uridin-Diphosphat- Glukuronosyltransferase (UGT) 1A1 Vorsicht geboten.

Schwerwiegende Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche und letale Hautreaktionen wurden bei Patienten berichtet, die Raltegravir eingenommen hatten, in den meisten Fällen in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die mit diesen Reaktionen einhergehen können. Darunter waren Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom (toxischer epidermaler Nekrolyse).

Überempfindlichkeitsreaktionen, die durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und manchmal Organdysfunktionen einschließlich Leberversagen gekennzeichnet waren, wurden ebenfalls berichtet. DUTREBIS sowie weitere in Betracht kommende Arzneimittel müssen sofort abgesetzt werden, wenn die Patienten Anzeichen schwerer Haut- oder Überempfindlichkeitsreaktionen entwickeln (wie schwerer Hautausschlag oder Ausschlag mit Fieber, allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtssödem, Hepatitis, Eosinophilie, Angioödem; auch andere Symptome sind möglich). Der klinische Zustand und die Leber-Transaminasen sollten überwacht und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Jegliche Verzögerung des Absetzens der Behandlung mit DUTREBIS oder anderer in Betracht kommender Arzneimittel nach dem Beginn eines schweren Hautausschlags kann zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.

Hautausschlag

Hautausschlag trat bei vorbehandelten Patienten unter Therapieregimen mit Raltegravir und Darunavir im Vergleich zu Patienten unter Raltegravir ohne Darunavir oder Darunavir ohne Raltegravir häufiger auf (siehe Abschnitt 4.8).

Lactose

DUTREBIS Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da DUTREBIS Lamivudin und Raltegravir enthält, können auch alle Wechselwirkungen, die für die Einzelsubstanzen festgestellt wurden, unter DUTREBIS auftreten. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden mit diesen Substanzen nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die Lamivudin-Metabolisierung verläuft nicht über CYP3A. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die über dieses System metabolisiert werden (z. B. Proteasehemmern) sind unwahrscheinlich.

In-vitro-Studien zeigen, dass Raltegravir kein Substrat der Cytochrom-P450-(CYP)-Enzyme ist, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A nicht hemmt, CYP3A4 nicht induziert und den P-Glykoprotein-vermittelten Transport nicht hemmt.

Auf Basis dieser Daten wird nicht erwartet, dass Raltegravir die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme oder des P-Glykoproteins sind, beeinflusst.

Lamivudin wird hauptsächlich durch aktive renale Sekretion über das Transportsystem für organische Kationen ausgeschieden. Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sollte berücksichtigt werden, vor allem wenn diese Arzneimittel hauptsächlich durch aktive renale Sekretion über das Transportsystem für organische Kationen ausgeschieden werden, wie z. B. Trimethoprim. Andere Arzneimittel (z. B. Ranitidin, Cimetidin) werden nur teilweise über diesen Mechanismus ausgeschieden und zeigten keine Wechselwirkungen mit Lamivudin. Nukleosidanaloga (z. B. Didanosin, Zidovudin) werden nicht über diesen Mechanismus ausgeschieden, daher sind Wechselwirkungen mit Lamivudin unwahrscheinlich.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien ergaben, dass Raltegravir hauptsächlich über den Stoffwechselweg der UGT1A1-vermittelten Glukuronidierung eliminiert wird.

Obwohl *In-vitro*-Studien zeigten, dass Raltegravir kein Inhibitor der UDP-Glukuronosyltransferasen (UGTs) 1A1 und 2B7 ist, ließ eine Studie, basierend auf den beobachteten Effekten der Bilirubinglukuronidierung, vermuten, dass eine geringfügige Hemmung der UGT1A1 *in-vivo* auftreten kann. Die Größenordnung dieses Effekts lässt jedoch das Auftreten von klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich erscheinen.

Es wurde eine beträchtliche inter- und intraindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet. Folgende Information über Wechselwirkungen beruht auf geometrischen Mittelwerten, der Effekt für den individuellen Patienten kann nicht präzise vorhergesagt werden.

In einer Interaktionsstudie mit DUTREBIS und Etravirin wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Raltegravir und Etravirin im Hinblick auf Raltegravir beobachtet. Daher ist bei Kombination dieser Arzneimittel keine Dosisanpassung erforderlich.

Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol 160 mg/800 mg führt zu einer 40%igen Erhöhung des Lamivudin-Plasmaspiegels aufgrund des Bestandteils Trimethoprim; der Bestandteil Sulfamethoxazol verursachte keine Wechselwirkungen. Solange jedoch keine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt, ist eine Dosierungsanpassung von DUTREBIS nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Lamivudin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit DUTREBIS erforderlich ist, sollten die Patienten klinisch überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von DUTREBIS mit hohen Dosen Co-trimoxazol zur Behandlung von Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP) und Toxoplasmose sollte vermieden werden.

Bei gemeinsamer Anwendung von Zidovudin mit Lamivudin wurde ein mäßiger Anstieg (28 %) der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) von Zidovudin beobachtet, der AUC-Wert insgesamt wurde jedoch nicht signifikant verändert. Zidovudin hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lamivudin (siehe Abschnitt 5.2).

In vitro hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinischen Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von DUTREBIS mit Cladribin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In Wechselwirkungsstudien hatte Raltegravir keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Pharmakokinetik von Etravirin, Maraviroc, Tenofovir, hormonellen Kontrazeptiva, Methadon, Midazolam oder Boceprevir.

In einigen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Raltegravir und Darunavir zu einer mäßigen Verringerung der Plasmakonzentrationen von Darunavir, der zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch nicht bekannt. Die Wirkung von Raltegravir auf die Plasmakonzentrationen von Darunavir ist offenbar klinisch nicht bedeutsam.

DUTREBIS sollte nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden. Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel von Raltegravir, der Einfluss auf die Wirksamkeit von Raltegravir ist nicht bekannt. Wenn eine Kombination mit Rifampicin jedoch unvermeidlich ist, kann auf eine Therapie mit den Einzelkomponenten (Lamivudin und Raltegravir) umgestellt werden. Die Dosierungsangaben der Produktinformationen für die einzelnen Wirkstoffe von DUTREBIS sind zu beachten. Da Raltegravir hauptsächlich über UGT1A1 verstoffwechselt wird, sollte eine Kombination von DUTREBIS mit anderen starken Induktoren der UGT1A1 mit Vorsicht durchgeführt werden. Der Einfluss anderer starker Induktoren von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen, wie z. B. Phenytoin und Phenobarbital, auf UGT1A1 ist nicht bekannt. Weniger starke Induktoren (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Rifabutin, Glukokortikoide, Johanniskraut, Pioglitazon) können mit DUTREBIS kombiniert werden.

Eine Kombination von DUTREBIS mit Arzneimitteln, die als starke Inhibitoren der UGT1A1 bekannt sind (z. B. Atazanavir), kann den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen. Weniger starke Inhibitoren der UGT1A1 (z. B. Indinavir, Saquinavir) können den Plasmaspiegel von Raltegravir ebenfalls erhöhen, aber im Vergleich zu Atazanavir in geringerem Ausmaß. Darüber hinaus kann Tenofovir den Plasmaspiegel von Raltegravir erhöhen. Der Mechanismus dieser Wirkung ist jedoch nicht bekannt (siehe Tabelle 1). In den klinischen Studien wendete ein großer Teil der Patienten in der optimierten

Hintergrundtherapie Atazanavir und/oder Tenofovir an, beides Substanzen, die einen Anstieg des Plasmaspiegels von Raltegravir bewirken.

Das beobachtete Verträglichkeitsprofil bei Patienten unter Atazanavir und/oder Tenofovir war im Allgemeinen dem der Patienten ähnlich, die diese Substanzen nicht verwendeten. Daher ist keine Dosisanpassung von DUTREBIS erforderlich.

Die Kombination von DUTREBIS mit Antazida, die zweiwertige Metallkationen enthalten, kann die Resorption von Raltegravir durch Chelatbildung vermindern und so zu reduzierten Plasmaspiegeln von Raltegravir führen. Die Einnahme aluminium- und magnesiumhaltiger Antazida innerhalb von 6 Stunden vor oder nach Einnahme von Raltegravir reduzierte die Plasmaspiegel von Raltegravir signifikant. Daher wird die Kombination aluminium- und/oder magnesiumhaltiger Antazida mit DUTREBIS nicht empfohlen. Die Kombination von Raltegravir mit einem kalziumcarbonathaltigen Antazidum verminderte die Plasmaspiegel von Raltegravir; diese Interaktion wird jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Daher ist bei einer Kombination von DUTREBIS mit kalziumcarbonathaltigen Antazida keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kombination von DUTREBIS mit anderen Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen (z. B. Omeprazol und Famotidin) kann die Resorptionsrate von Raltegravir erhöhen und zu erhöhten Plasmaspiegeln von Raltegravir führen (siehe Tabelle 1). Das Sicherheitsprofil bei Patienten in Phase-III-Studien, die Protonenpumpenhemmer oder H₂-Antagonisten einnahmen, war vergleichbar mit dem bei Patienten, die diese Antazida nicht einnahmen. Daher ist keine Dosisanpassung von DUTREBIS bei der Einnahme von Protonenpumpenhemmern oder H₂-Antagonisten erforderlich.

Interaktionsdaten der Einzelkomponenten von DUTREBIS und anderen Arzneimitteln in Kombination finden Sie in Tabelle 1.

Tabelle 1
Pharmakokinetische Interaktionsdaten zwischen den Einzelkomponenten von DUTREBIS und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung mit DUTREBIS
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
Proteaseinhibitoren (PI)		
Atazanavir/Ritonavir/Raltegravir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 41% Raltegravir C _{12 Std} ↑ 77% Raltegravir C _{max} ↑ 24% (UGT1A1-Hemmung)	Keine Dosisanpassung für DUTREBIS erforderlich.
Atazanavir/Ritonavir/Lamivudin	Interaktion nicht untersucht.	
Tipranavir/Ritonavir/Raltegravir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 24% Raltegravir C _{12 Std} ↓ 55% Raltegravir C _{max} ↓ 18% (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für DUTREBIS erforderlich.
Tipranavir/Ritonavir/Lamivudin	Interaktion nicht untersucht.	
Non-Nukleosidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)		
Efavirenz/Raltegravir (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 36% Raltegravir C _{12 Std} ↓ 21% Raltegravir C _{max} ↓ 36% (UGT1A1-Induktion)	Keine Dosisanpassung für DUTREBIS erforderlich.
Efavirenz/Lamivudin	Interaktion nicht untersucht.	

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung mit DUTREBIS
Etravirin/Raltegravir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 10 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 34 % Raltegravir C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 Induktion) Etravirin AUC ↑ 10 % Etravirin C _{12std} ↑ 17 % Etravirin C _{max} ↑ 4 %	Keine Dosisanpassung für DUTREBIS oder Etravirin erforderlich.
Etravirin/DUTREBIS (DUTREBIS Lamivudin 150 mg/Raltegravir 300 mg)	Raltegravir AUC ↑ 8 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 20 % Raltegravir C _{max} ↓ 14 %	
Nukleosidale/-tidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren		
Emtricitabin	Interaktion nicht untersucht.	Die Kombination von DUTREBIS mit Arzneimitteln, die Emtricitabin enthalten, wird nicht empfohlen, da sowohl der Lamivudin-Bestandteil von DUTREBIS als auch Emtricitabin Cytidin-Analoga sind (d.h. Risiko für intrazelluläre Interaktionen; siehe Abschnitt 4.4)
Tenofovir/Raltegravir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 49% Raltegravir C _{12Std} ↑ 3% Raltegravir C _{max} ↑ 64% (Interaktionsmechanismus nicht bekannt) Tenofovir AUC ↓ 10% Tenofovir C _{24Std} ↓ 13% Tenofovir C _{max} ↓ 23%	Keine Dosisanpassung für DUTREBIS oder Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
Tenofovir/Lamivudin	Interaktion nicht untersucht.	
Zidovudin/Lamivudin	Lamivudin PK ↔ Zidovudin C _{max} ↑ 28 % Zidovudin AUC ↔	Keine Dosisanpassung für DUTREBIS oder Zidovudin erforderlich.
Zidovudin/Raltegravir	Interaktion nicht untersucht.	
Cladribin/Raltegravir	Interaktion nicht untersucht.	Kombination von DUTREBIS with Cladribin wird nicht empfohlen.
Cladribin/Lamivudin	Mögliche Interaktion zwischen Lamivudin und Cladribin aufgrund einer Hemmung der intrazellulären Phosphorylierung von Cladribin durch Lamivudin.	

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung mit DUTREBIS
CCR5 Inhibitoren		
Maraviroc/Raltegravir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 37 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 28 % Raltegravir C _{max} ↓ 33 % (Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt) Maraviroc AUC ↓ 14 % Maraviroc C _{12Std} ↓ 10 % Maraviroc C _{max} ↓ 21 %	Keine Dosisanpassung für DUTREBIS oder Maraviroc erforderlich.
Maraviroc/Lamivudin	Interaktion nicht untersucht.	
HCV VIROSTATIKA		
NS3/4A Protease-Inhibitoren (PI)		
Boceprevir/Raltegravir (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↑ 4 % Raltegravir C _{12Std} ↓ 25 % Raltegravir C _{max} ↑ 11 % Boceprevir AUC ↓ 2 % Boceprevir C _{8Std} ↓ 26 % Boceprevir C _{max} ↓ 4 % (Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt)	Keine Dosisanpassung für DUTREBIS oder Boceprevir erforderlich.
Boceprevir/Lamivudin	Interaktion nicht untersucht.	
ANTIBIOTIKA		
Antimykobakteriell wirksame Arzneimittel		
Rifampicin/Raltegravir (Raltegravir 400 mg Einzeldosis)	Raltegravir AUC ↓ 40% Raltegravir C _{12Std} ↓ 61% Raltegravir C _{max} ↓ 38% (UGT1A1-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit DUTREBIS wird nicht empfohlen. Wenn eine Kombination mit Rifampicin unvermeidlich ist, kann auf eine Therapie mit den Einzelkomponenten (Lamivudin und Raltegravir) umgestellt werden. Die Dosierungsangaben der Produktinformationen für die einzelnen Wirkstoffe von DUTREBIS sind zu beachten (siehe Abschnitt 4.4).
Rifampicin/Lamivudin	Interaktion nicht untersucht.	
Trimethoprim/Sulfamethoxazol /Raltegravir	Interaktion nicht untersucht.	Keine Dosierungsanpassung für DUTREBIS oder

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung mit DUTREBIS
Trimethoprim/Sulfamethoxazol /Lamivudin	Lamivudin AUC ↑40 % Trimethoprim PK ↔ Sulfamethoxazol PK ↔	Trimethoprim und Sulfamethoxazol erforderlich, solange keine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt (siehe Abschnitt 4.2). Die gleichzeitige Anwendung von DUTREBIS mit hohen Dosen Co-trimoxazol zur Behandlung von <i>Pneumocystis-carinii</i> -Pneumonie (PCP) und Toxoplasmose sollte vermieden werden.
SEDATIVA		
Midazolam/Raltegravir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Midazolam AUC ↓ 8% Midazolam C _{max} ↑ 3%	Keine Dosisanpassung für DUTREBIS oder Midazolam erforderlich.
Midazolam/Lamivudin	Interaktion nicht untersucht.	Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Raltegravir kein Induktor oder Inhibitor von CYP3A4 ist, daher wird nicht angenommen, dass Raltegravir die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate sind, beeinflusst.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung mit DUTREBIS
METALLKATIONENHALTIGE ANTAZIDA		
Aluminium- und magnesiumhydroxidhaltige Antazida/Raltegravir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 49 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 63 % Raltegravir C _{max} ↓ 44 % 2 Stunden vor Raltegravir Raltegravir AUC ↓ 51 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 56 % Raltegravir C _{max} ↓ 51 % 2 Stunden nach Raltegravir Raltegravir AUC ↓ 30 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 57 % Raltegravir C _{max} ↓ 24 % 6 Stunden vor Raltegravir Raltegravir AUC ↓ 13 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 50 % Raltegravir C _{max} ↓ 10 % 6 Stunden nach Raltegravir Raltegravir AUC ↓ 11 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 49 % Raltegravir C _{max} ↓ 10 % (Chelatbildung der Metallkationen)	Aluminium- und magnesiumhaltige Antazida vermindern die Plasmaspiegel von Raltegravir. Die Kombination von DUTREBIS mit aluminium- und/oder magnesiumhaltigen Antazida wird nicht empfohlen.
Aluminium- und magnesiumhydroxidhaltige Antazida/Lamivudin	Interaktion nicht untersucht.	
Kalziumcarbonathaltige Antazida/Raltegravir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↓ 55 % Raltegravir C _{12 Std} ↓ 32 % Raltegravir C _{max} ↓ 52 % (Chelatbildung der Metallkationen)	Keine Dosisanpassung für DUTREBIS erforderlich.
Kalziumcarbonathaltige Antazida/Lamivudin	Interaktion nicht untersucht.	
H ₂ -ANTAGONISTEN UND PROTONENPUMPENHEMMER		
Omeprazol/Raltegravir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 37 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 24 % Raltegravir C _{max} ↑ 51 % (erhöhte Löslichkeit)	Keine Dosisanpassung für DUTREBIS erforderlich.
Omeprazol/Lamivudin	Interaktion nicht untersucht.	
Famotidin/Raltegravir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Raltegravir AUC ↑ 44 % Raltegravir C _{12 Std} ↑ 6 % Raltegravir C _{max} ↑ 60 % (erhöhte Löslichkeit)	Keine Dosisanpassung für DUTREBIS erforderlich.
Famotidin/Lamivudin	Interaktion nicht untersucht.	

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Interaktion (Mechanismus, wenn bekannt)	Empfehlungen bezügl. der gleichzeitigen Anwendung mit DUTREBIS
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol Norelgestromin/Raltegravir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Ethinylestradiol AUC ↓ 2 % Ethinylestradiol C _{max} ↑ 6 % Norelgestromin AUC ↑ 14 % Norelgestromin C _{max} ↑ 29 %	Keine Dosisanpassung für DUTREBIS oder hormonelle Kontrazeptiva (auf Östrogen- und/oder Progesteron-Basis) erforderlich.
Ethinylestradiol Norelgestromin/Lamivudin	Interaktion nicht untersucht.	
OPIOID-ANALGETIKA		
Methadon/Raltegravir (Raltegravir 400 mg zweimal/Tag)	Methadon AUC ↔ Methadon C _{max} ↔	Keine Dosisanpassung für DUTREBIS oder Methadon erforderlich.
Methadon/Lamivudin	Interaktion nicht untersucht.	

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

DUTREBIS sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Raltegravir in der Schwangerschaft vor; jedoch lassen Daten über eine große Anzahl von schwangeren Frauen, die Lamivudin erhielten (mehr als 1000 exponierte Neugeborene), nicht auf toxizitätsbedingt Missbildungen schließen. Tierstudien mit Raltegravir zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für die Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt.

Bei mit Hepatitis koinfizierten Patientinnen, die unter der Behandlung mit DUTREBIS schwanger werden, sollte die Möglichkeit eines Hepatitis-Rückfalls nach Absetzen von DUTREBIS in Betracht gezogen werden.

Mitochondriale Funktionsstörung

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde in vitro und in vivo nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry)

Ein Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie wurde zur Überwachung der maternalen bzw. fetalen Daten von Patientinnen, bei denen versehentlich während ihrer Schwangerschaft DUTREBIS angewendet wurde, eingerichtet. Die Ärzte sind aufgefordert, schwangere Patientinnen in dieses Register einzutragen.

Im Allgemeinen sollten bei der Entscheidung zur Anwendung antiretroviraler Arzneimittel bei der Therapie HIV-infizierter schwangerer Frauen und damit auch zur Verringerung des Risikos einer vertikalen Übertragung von HIV auf das Neugeborene, Daten aus Tierstudien und klinische Erfahrungen mit schwangeren Frauen in Betracht gezogen werden, wenn die Sicherheit für den Fetus zu beurteilen ist.

Stillzeit

Während der Einnahme von DUTREBIS wird Stillen nicht empfohlen. Im Allgemeinen wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Säuglinge nicht stillen, um die Übertragung von HIV zu verhindern.

Nach Einnahme ging Lamivudin in einer ähnlichen Konzentration wie im Blut in die Muttermilch über.

Es ist nicht bekannt, ob Raltegravir beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Raltegravir geht jedoch in die Milch säugender Ratten über. Bei einer maternalen Dosis von 600 mg/kg/Tag bei Ratten war die mittlere Wirkstoffkonzentration in der Milch ungefähr 3-mal höher als im maternalen Plasma.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von DUTREBIS auf die Fertilität bei Menschen vor. Bei männlichen und weiblichen Ratten, die Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag entsprechend der 3-fachen Exposition im Vergleich mit der Exposition bei der empfohlenen humantherapeutischen Dosis erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei einigen Patienten wurde unter Therapieregimes mit Raltegravir über Schwindel berichtet, was bei einigen Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es wurden keine klinischen Studien speziell mit DUTREBIS durchgeführt. Das Sicherheitsprofil von DUTREBIS basiert auf den Sicherheitsdaten der Einzelkomponenten von DUTREBIS (Lamivudin und Raltegravir).

Die häufigsten unter Lamivudin berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Unwohlsein, Müdigkeit, nasale Beschwerden und Symptome Durchfall und Husten. Die am häufigsten unter Raltegravir berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Übelkeit.

Unter Gabe von Nukleosidanaloga wurde über das Auftreten von Laktatazidosen, die in manchen Fällen tödlich verliefen und die üblicherweise mit schwerer Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert sind, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei vorbehandelten und bisher unbehandelten Patienten wurde unter Raltegravir in Verbindung mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen über Krebserkrankungen berichtet. Die Arten und Häufigkeiten bestimmter Krebserkrankungen entsprechen denjenigen, die in einer hochgradig immundefizienten Population zu erwarten sind. Das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln, war in diesen Studien in den Gruppen unter Raltegravir und in den Gruppen unter Vergleichsmedikation ähnlich.

Laborwertabweichungen der Kreatinkinase (Grad 2 bis Grad 4) wurden bei Personen unter Raltegravir beobachtet. Myopathie und Rhabdomyolyse wurden berichtet. Bei Patienten, die bereits eine Myopathie oder Rhabdomyolyse in der Vergangenheit hatten oder prädisponierende Faktoren dafür haben, einschließlich Anwendung von Arzneimitteln, die derartige Erkrankungen hervorrufen können, sollte DUTREBIS mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert, einschließlich eines Verlustes von peripherem und viszeralem Unterhautfettgewebe, vermehrtem intraabdominellen und viszeralem Fettgewebe, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Stiernacken).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechselanomalien assoziiert, wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitbehandlung mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) berichtet. Die Häufigkeit dieser Ereignisse ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann sich eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden unter HIV-Therapie mit Lamivudin und/oder Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART) beobachtet.

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung sind nachfolgend nach Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten werden als häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) definiert.

System-Organklasse	Häufigkeit	Lamivudin und/ oder Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Herpes genitalis, Folliculitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Herpes-Virus-Infektion, Herpes zoster, Influenza, Lymphknotenabszess, Molluscum contagiosum, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Papillom der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Eisenmangelanämie, Lymphknotenschmerzen, Lymphadenopathie, Neutropenie und Anämie (beide gelegentlich in schwerer Form), Thrombozytopenie
	Sehr selten	Erythroblastopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitminderung
	Gelegentlich	Kachexie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hyperphagie, gesteigerter Appetit, Polydipsie, Störung der Körperfettverteilung
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	verändertes Träumen, Insomnie, Alpträume, Verhaltensstörung, Depression
	Gelegentlich	psychische Störungen, Suizidversuch, Angst, Verwirrtheit, Niedergeschlagenheit, schwere Depression, Durchschlafstörungen, Stimmungsveränderungen, Panikattacken, Schlafstörungen, Suizidgedanken, suizidales Verhalten (insbesondere bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, psychomotorische Hyperaktivität

System- Organklasse	Häufigkeit	Lamivudin und/ oder Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)*
	Gelegentlich	Amnesie, Karpaltunnelsyndrom, kognitive Störung, Aufmerksamkeitsstörung, Lagerungsschwindel, Dysgeusie, Hypersomnie, Hypästhesie; Lethargie, Gedächtnisstörungen, Migräne, periphere Neuropathie, Parästhesie, Somnolenz, Spannungskopfschmerz, Tremor, schlechter Schlaf
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Beeinträchtigung des Sehvermögens
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Vertigo
	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen, Sinusbradykardie, ventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten, verstopfte Nase
	Gelegentlich	Dysphonie, Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	aufgetriebenes Abdomen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Bauchschmerzen oder Krämpfe
	Gelegentlich	Gastritis, Bauchbeschwerden, Schmerzen im Oberbauch, Druckempfindlichkeit im Bauch, Beschwerden im Anorektalbereich, Obstipation, Mundtrockenheit, Beschwerden im Oberbauch, erosive Entzündung des Zwölffingerdarms, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnfleischentzündung, Glossitis, Schluckbeschwerden, Pankreatitis, Magengeschwür, rektale Hämorrhagie
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis, Verfettung der Leber; Alkohol-Hepatitis, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Alopezie
	Gelegentlich	Akne, akneiforme Dermatitis, Hauttrockenheit, Erythem, Schwund des Fettgewebes im Gesichtsbereich, Hyperhidrose, Lipoatrophie, erworbene Lipodystrophie, Lipohypertrophie, Nachtschweiß, Prurigo, Pruritus, generalisierter Juckreiz, makulärer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, Hautläsionen, Urtikaria, Xerodermie, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)
	Selten	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie, Muskelbeschwerden
	Gelegentlich	Arthritis, Rückenschmerzen, Flankenschmerz, muskuloskeletale Schmerzen, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteopenie, Schmerzen in den Extremitäten, Sehnenentzündung, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenversagen, Nephritis, Nephrolithiasis, Nykturie, Nierenzysten; Nierenfunktionsstörungen, tubulointerstitielle Nephritis

System- Organklasse	Häufigkeit	Lamivudin und/ oder Raltegravir (allein oder in Kombination mit anderen ART)*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Erektile Dysfunktion, Gynäkomastie, menopausale Symptome
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Schwächegefühl, Unwohlsein, Fieber
	Gelegentlich	Beschwerden im Brustkorb, Schüttelfrost, Gesichtsödem, Zunahme des Körperfetts, Nervosität, submandibuläre Raumforderung, peripheres Ödem, Schmerzen
Untersuchungen	Häufig	Atypische Lymphozyten, Erhöhungen von ALT und AST, Hypertriglyceridämie, Erhöhung der Lipase; Erhöhung der Pankreas Amylase im Blut
	Gelegentlich	Neutropenie (Erniedrigung der absoluten Zellzahl), Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Erniedrigung des Serum-Albumins, Erhöhung der Serum-Amylase, Erhöhung des Serum-Bilirubins, Erhöhung des Serum-Cholesterins, Erhöhung des Serum-Kreatinins, Erhöhung des Blutglucosespiegels, Erhöhung des Blutharnstoffstickstoffs, Erhöhung der Kreatin- Phosphokinase, Erhöhung des Nüchternblutglucosespiegels, Glucose im Urin, Erhöhung von HDL, Erhöhung der INR (international normalized ratio), Erhöhung des LDL, Erniedrigung der Thrombozytenzahl, Blut im Urin, Zunahme des Bauchumfangs, Gewichtszunahme, Erniedrigung der Leukozytenzahl
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	versehentliche Überdosis
*Die Daten zu Nebenwirkungen basieren auf denen der Einzelkomponenten von DUTREBIS.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei den folgenden, unter Raltegravir berichteten klinischen Nebenwirkungen trat jeweils mindestens ein schwerwiegendes Ereignis auf: Herpes genitalis, Anämie, Immunrekonstitutionssyndrom, Depression, psychische Störungen, Suizidversuch, Gastritis, Hepatitis, Nierenversagen, versehentliche Überdosis.

In klinischen Studien wurde unter Raltegravir Hautausschlag, ungeachtet der Kausalität, bei vorbehandelten Patienten häufiger unter Therapieregimen mit Raltegravir und Darunavir als unter solchen mit Raltegravir ohne Darunavir oder solchen mit Darunavir ohne Raltegravir beobachtet. Hautausschlag, der vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt erachtet wurde, trat in ähnlicher Häufigkeit auf. Expositionsadjustiert betrugen die Häufigkeiten von Hautausschlag (jeglicher Kausalität) 10,9 und 4,2 bzw. 3,8 pro 100 Patientenjahre; von arzneimittelbedingtem Hautausschlag 2,4 und 1,1 bzw. 2,3 pro 100 Patientenjahre. Die in klinischen Studien beobachteten Hautausschläge waren leicht bis mittelgradig und führten nicht zum Therapieabbruch (siehe Abschnitt 4.4).

Mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus koinfizierte Patienten

In Phase-III-Studien zu Raltegravir wurden vorbehandelte Patienten (N = 114/699 oder 16 %; HBV = 6 %, HCV = 9 %, HBV + HCV = 1 %) und bisher unbehandelte Patienten (N = 34/563 oder

6 %; HBV = 4 %, HCV = 2 %, HBV + HCV = 0,2 %) mit chronischer (aber nicht akuter) aktiver Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion unter der Voraussetzung zugelassen, dass die Ausgangsleberwerte nicht den 5-fachen oberen Normwert überschritten.

Im Allgemeinen entsprach das Verträglichkeitsprofil von Raltegravir bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis C-Virus-Koinfektion dem der Patienten ohne Hepatitis-B und/oder Hepatitis C-Virus-Koinfektion, obwohl die Raten von ALT- und AST-Abweichungen in der Untergruppe mit Hepatitis-B und/oder Hepatitis C-Virus-Koinfektion in beiden Behandlungsgruppen etwas höher waren. Bei vorbehandelten Patienten traten nach 96 Wochen Laborwertabweichungen Grad 2 oder höher, die eine Verschlechterung der Ausgangswerte von AST, ALT oder Gesamt-Bilirubin darstellen, bei 29 %, 34 % bzw. 13 % der mit Raltegravir behandelten koinfizierten Patienten auf, im Vergleich zu 11 %, 10 % und 9 % aller anderen mit Raltegravir behandelten Patienten. Bei bisher unbehandelten Patienten traten nach 240 Wochen Laborwertabweichungen (Grad 2 oder höher), die eine Grad-Verschlechterung der Ausgangswerte von AST, ALT oder Gesamt-Bilirubin darstellen, bei 22 %, 44 % bzw. 17 % der mit Raltegravir behandelten koinfizierten Patienten auf, im Vergleich zu 13 %, 13 % und 5 % aller anderen mit Raltegravir behandelten Patienten.

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung von Raltegravir festgestellt: Thrombozytopenie, Suizidgedanken, suizidales Verhalten (insbesondere bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte), Leberversagen, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Rhabdomyolyse.

Kinder und Jugendliche

DUTREBIS sollte nicht bei Kindern unter 6 Jahren oder bei Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg angewendet werden, da die Dosierungsempfehlungen bei dieser Patientenpopulation gewichtsabhängig sind (siehe Abschnitt 5.2).

Raltegravir wurde in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei 126 antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren in der IMPAACT-Studie (Protokoll P1066) untersucht (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Von den 126 Patienten erhielten 96 Raltegravir in der empfohlenen Dosierung.

Bei diesen 96 Kindern und Jugendlichen waren klinische Ereignisse bis Woche 48 in Häufigkeit, Art und Schweregrad vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Bei einem Patienten kam es zu psychomotorischer Hyperaktivität (Grad 3), Verhaltensstörung und Schlaflosigkeit als arzneimittelbedingte klinische Ereignisse; ein Patient erlitt einen arzneimittelbedingten schwerwiegenden allergischen Hautausschlag (Grad 2).

Bei einem Patienten kam es zu arzneimittelbedingten Laborwertabweichungen von AST (Grad 4) und ALT (Grad 3), die als schwerwiegend eingestuft wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Verabreichung von Lamivudin in sehr hoher Dosierung führte in Tierstudien zur akuten Toxizität zu keiner Organtoxizität. Bezüglich der Folgen von akuter Überdosierung beim Menschen gibt es nur begrenzte Daten. Über Todesfälle wurde nicht berichtet und die Patienten erholten sich. Es konnten keine spezifischen Anzeichen oder Symptome in der Folge einer solchen Überdosierung festgestellt werden.

Im Fall einer Überdosierung ist es ratsam, unterstützende Standardmaßnahmen zu ergreifen, z. B. nicht resorbiertes Material aus dem Magen-Darm-Trakt zu entfernen, klinische Überwachungsmaßnahmen zu ergreifen (einschließlich eines Elektrokardiogramms) und, falls notwendig, eine unterstützende Standardtherapie einzuleiten.

Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine kontinuierliche Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde.

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Raltegravir ist keine spezifische Information verfügbar.

Es sollte in Betracht gezogen werden, dass Raltegravir zur klinischen Anwendung als Kaliumsalz vorliegt. Das Ausmaß der Dialysierbarkeit von Raltegravir ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung; antivirale Arzneimittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen, ATC-Code J05 AR16

Wirkungsmechanismus

Lamivudin ist ein Nukleosidanalogon, das Aktivität gegen das humane Immundefizienz-Virus (HIV) und das Hepatitis-B-Virus (HBV) aufweist.

Raltegravir ist ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor mit Wirkung gegen das Humane Immundefizienzvirus (HIV-1).

Antivirale Aktivität in vitro

In-vitro-Daten könnten darauf hindeuten, dass durch die Weiterbehandlung mit Lamivudin in einem antiretroviralen Behandlungsschema trotz Entwicklung einer M184V-Resistenz eine antiretrovirale Restaktivität (wahrscheinlich durch eine eingeschränkte virale Fitness) erhalten bleiben könnte. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht belegt.

In humanen T-Lymphozytenkulturen, die mit der zelllinienadaptierten HIV-1-Variante H9IIIB infiziert waren, bewirkte Raltegravir in Konzentrationen von 31 ± 20 nM eine 95%ige Hemmung (IC_{95}) der HIV-1-Replikation (gegenüber einer entsprechend infizierten, unbehandelten Kultur). Darüber hinaus hemmte Raltegravir die Virusreplikation in Kulturen mitogenaktivierter humaner mononukleärer Zellen aus dem peripheren Blut, die mit unterschiedlichen klinischen HIV-1-Primärisolaten infiziert waren, darunter auch Isolate von 5 Nicht-B-Untertypen und Isolate, die gegen Inhibitoren der Reversen Transkriptase und gegen Proteaseinhibitoren resistent waren. In einem Einzel-Zyklus-Assay inhibierte Raltegravir eine Infektion von 23 HIV-Isolaten, unter diesen waren 5 Nicht-B-Untertypen und 5 zirkulierende rekombinante Formen mit IC_{50} -Werten zwischen 5 und 12 nM vertreten.

Resistenz

Die Resistenzentwicklung von HIV-1 gegen Lamivudin beinhaltet eine Mutation der Aminosäuresequenz (M184V) nahe am aktiven Zentrum der viralen reversen Transkriptase (RT). Diese Mutation tritt sowohl in vitro als auch bei HIV-1-infizierten Patienten auf, die mit einer Lamivudin-haltigen antiviralen Therapie behandelt werden. M184V-Mutanten weisen eine stark verringerte Empfindlichkeit gegen Lamivudin auf und besitzen in vitro eine verminderte virale Replikationsfähigkeit. In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Zidovudin-resistente Virusisolate wieder empfindlich gegen Zidovudin werden können, wenn sie gleichzeitig eine Resistenz gegen Lamivudin entwickeln. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist jedoch noch nicht gut charakterisiert.

Eine über die M184V-RT-Mutation vermittelte Kreuzresistenz bleibt auf die Klasse der nukleosidanalogon Hemmstoffe innerhalb der antiretroviralen Substanzen beschränkt. Zidovudin und

Stavudin behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen Lamivudin-resistente HIV-1-Viren. Abacavir behält seine antiretrovirale Aktivität gegen die Lamivudin-resistenten HIV-1-Viren, die nur die M184V-Mutation in sich tragen. Die M184V-RT-Mutante zeigt eine mehr als 4fache Abnahme in der Empfindlichkeit gegen Didanosin; die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unklar. Die In-vitro-Testung auf Empfindlichkeit ist nicht standardisiert, daher können die Ergebnisse infolge von methodischen Faktoren variieren.

Lamivudin weist in vitro eine geringe Zytotoxizität gegen Lymphozyten des peripheren Blutes, etablierte Lymphozyten- und Monozyten-Makrophagen-Zelllinien sowie eine Vielzahl von Knochenmarksvorläuferzellen auf.

Die meisten Virusisolate von Patienten, die auf die Therapie mit Raltegravir nicht ansprachen, waren aufgrund von zwei oder mehr Mutationen hochresistent gegen Raltegravir. Die meisten hatten eine charakteristische Veränderung bei Aminosäure 155 (N155 Austausch durch H), Aminosäure 148 (Q148 Austausch durch H, K oder R) oder Aminosäure 143 (Y143 Austausch durch H, C oder R), zusammen mit einer oder mehreren weiteren Mutationen der Integrase (z. B. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Die charakteristischen Mutationen setzen die virale Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir herab, und zusätzliche andere Mutationen führten zu einer weiteren Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Raltegravir. Eine niedrige Ausgangsviruslast und die Anwendung anderer aktiver antiretroviraler Arzneimittel gehörten zu den Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung reduzierten. Mutationen, die zu einer Resistenz gegen Raltegravir führen, bedingen im Allgemeinen auch eine Resistenz gegen den Integrase-Strangtransfer-Inhibitor Elvitegravir. Mutationen bei Aminosäure 143 führen eher zu einer Resistenz gegen Raltegravir als gegen Elvitegravir, Mutationen bei E92Q führen eher zu einer Resistenz gegen Elvitegravir als gegen Raltegravir. Viren mit einer Mutation bei Aminosäure 148 sowie einer oder mehreren weiteren Mutationen, die zur Resistenz gegen Raltegravir führen, können ebenso eine klinisch relevante Resistenz gegen Dolutegravir aufweisen.

Klinische Wirksamkeit von Lamivudin

In klinischen Studien zeigte Lamivudin in Kombination mit Zidovudin eine Reduktion der Viruslast an HIV-1 und eine Erhöhung der CD4-Zellzahl. Daten zu klinischen Endpunkten weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Lamivudin in Kombination mit Zidovudin zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Progression der Krankheit und der Mortalität führt.

Ergebnisse klinischer Studien belegen, dass Lamivudin zusammen mit Zidovudin das Auftreten Zidovudin-resistenter Isolate bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten verzögert.

Lamivudin wird als Bestandteil einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen Substanzen der gleichen Klasse (nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer) oder anderen Klassen (Proteasehemmer, nicht-nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer, Integrase-Hemmer) breit angewendet.

Die antiretrovirale Behandlung mit Lamivudin-enthaltenden Mehrfach-Kombinationen zeigt eine Wirksamkeit sowohl bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten als auch bei Patienten mit der M184V-Mutante.

Die Beziehung zwischen der Empfindlichkeit von HIV in vitro gegen Lamivudin und dem klinischen Ansprechen auf Lamivudin enthaltende Behandlungsschemata wird weiter untersucht.

Die Wirksamkeit von Lamivudin bei zusätzlich mit HBV infizierten HIV-Patienten wurde nicht speziell untersucht.

Klinische Wirksamkeit von Raltegravir

Die Wirksamkeit von Raltegravir wurde nachgewiesen auf Basis der Analyse der 96-Wochen-Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2, Protokolle 018 und 019) bei antiretroviral-vorbehandelten HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten und der Analyse der 240-Wochen-Daten einer randomisierten doppelblinden,

aktiv-kontrollierten Studie (STARTMRK, Protokoll 021) bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten.

Vorbehandelte erwachsene Patienten

BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2 (multizentrische, doppelblinde, randomisierte und plazebokontrollierte Studien) prüften die Verträglichkeit und die antiretrovirale Wirksamkeit von Raltegravir 400 mg zweimal/Tag vs. Placebo in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie (OBT) bei HIV-infizierten Patienten ab 16 Jahren mit nachgewiesener Resistenz gegen jeweils mindestens ein Arzneimittel aus drei verschiedenen Klassen antiretroviraler Arzneimittel (NRTIs, NNRTIs, PIs). Die OBT für den einzelnen Patienten wurde durch den Prüfarzt vor der Randomisierung anhand der jeweiligen Therapiegeschichte des Patienten sowie der eingangs durchgeführten genotypischen und phänotypischen Resistenztests bestimmt.

Demografische Merkmale (Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit) sowie Ausgangswerte der Patienten waren bei den Gruppen unter Raltegravir 400 mg zweimal/Tag und unter Placebo vergleichbar. Die Patienten waren zuvor im Mittel (Median) 10 Jahre mit im Mittel (Median) 12 antiretroviralen Arzneimitteln behandelt worden. Bei der optimierten Hintergrundtherapie wurden im Mittel (Median) 4 antiretrovirale Therapien (ARTs) angewandt.

Ergebnisse der 48-Wochen- und 96-Wochen-Analysen

Die dauerhaften Ergebnisse (48-Wochen und 96-Wochen) aus den gepoolten Daten der Studien BENCHMRK 1 und BENCHMRK 2 für Patienten mit der empfohlenen Dosis von Raltegravir von 400 mg zweimal/Tag sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2
Ergebnisse für die Wirksamkeit in den Wochen 48 und 96

BENCHMRK 1 und 2 gepoolt	48 Wochen		96 Wochen	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Parameter				
Prozent HIV-RNA < 400 Kopien/ml (95 % KI)				
Alle Patienten [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Ausgangswert [‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100.000 Kopien/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD ₄ -Zellzahl ≤ 50 Zellen/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 Zellen/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Empfindlichkeitsscore (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 und darüber	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Prozent HIV-RNA < 50 Kopien/ml (95 % KI)				
Alle Patienten [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Ausgangswert [‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100.000 Kopien/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD ₄ -Zellzahl ≤ 50 Zellen/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 Zellen/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)

Empfindlichkeitsscore (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 und darüber	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Mittlere Änderung CD₄-Zellzahl (95 % KI), Zellen/mm³				
Alle Patienten†	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Ausgangswert ‡				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100.000 Kopien/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD ₄ -Zellzahl ≤ 50 Zellen/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 Zellen/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Empfindlichkeitsscore (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 und darüber	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

† Abbruch gilt als Nichtansprechen: Patienten, die vorzeitig die Behandlung abbrachen, wurden als nicht auf die Therapie ansprechend gewertet. Aufgeführt sind die Anzahl (%) der auf die Therapie ansprechenden Patienten und das entsprechend 95%-Konfidenzintervall.

‡ Für die Analyse der prognostischen Faktoren wurden die Prozentwerte der virologischen Versagen bei unter 400 und 50 Kopien HIV-RNA/ml verwendet. Ebenso wurden bei virologischem Versagen zur Berechnung der mittleren Werte der Veränderung der CD₄-Zellzahlen die Ausgangswerte der CD₄-Zellzahlen verwendet.

§ Der genotypische Empfindlichkeitsscore (GSS) wurde definiert als die Gesamtheit oraler ARTs in der optimierten Hintergrundtherapie (OBT), gegenüber denen das Virusisolat eines Patienten genotypische Empfindlichkeit aufweisend auf dem genotypischen Resistenztest zeigte. Enfuvirtid-Anwendung in der OBT bei Enfuvirtid-naïven Patienten wurde als ein aktiver Wirkstoff der OBT gewertet. Ähnlich wurde Darunavir-Anwendung in der OBT bei Darunavir-naïven Patienten als ein aktiver Wirkstoff der OBT gewertet.

Raltegravir erzielte ein virologisches Ansprechen entsprechend HIV-RNA < 50 Kopien/ml bei 61,7 % der Patienten in Woche 16, bei 62,1 % in Woche 48 und bei 57,0 % in Woche 96 (wobei Therapieabbrecher im Sinne einer erfolglosen Behandlung gewertet wurden). Einige Patienten erlitten zwischen Woche 16 und Woche 96 einen Wiederanstieg der Viruslast. Mit virologischem Versagen einhergehende Faktoren umfassen eine hohe Ausgangs-Viruslast und eine Hintergrundtherapie (OBT), die nicht mindestens einen potenten aktiven Wirkstoff enthielt.

Umstellung auf Raltegravir

Die SWITCHMRK 1 & 2 (Protokolle 032 & 033) Studien bewerteten HIV-infizierte Patienten unter Suppressionstherapie (Screening auf HIV-RNA < 50 Kopien/ml; stabiles Regime > 3 Monate) mit Lopinavir 200 mg (+) Ritonavir 50 mg 2 Tabletten zweimal/Tag plus mindestens 2 Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und randomisierten diese 1:1 auf eine Weiterführung mit Lopinavir (+) Ritonavir 2 Tabletten zweimal/Tag (n = 174 bzw. n = 178) oder den Ersatz von Lopinavir (+) Ritonavir durch Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (n = 174 bzw. n = 176). Patienten mit einem virologischen Versagen in der Anamnese wurden nicht ausgeschlossen und die Anzahl früherer antiretroviraler Therapien war nicht beschränkt.

Diese Studien wurden nach der ersten Wirksamkeitsanalyse in Woche 24 abgebrochen, da sie eine Nicht-Unterlegenheit von Raltegravir gegenüber Lopinavir (+) Ritonavir nicht belegen konnten. In beiden Studien war in Woche 24 eine Suppression der HIV-RNA auf weniger als 50 Kopien/ml bei 24,4 % der Raltegravirgruppe gegenüber 90,6 % der Lopinavir (+) Ritonavirgruppe (Abbruch = Versagen) erreicht worden. Siehe Abschnitt 4.4 hinsichtlich der Notwendigkeit, Raltegravir mit zwei anderen Wirkstoffen anzuwenden.

Bisher unbehandelte erwachsene Patienten

STARTMRK (multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie) bewertete die Sicherheit und antiretrovirale Wirksamkeit von Raltegravir 400 mg zweimal/Tag gegenüber Efavirenz 600 mg (vor dem Schlafengehen) in Kombination mit Emtricitabin (+) Tenofovir bei bisher unbehandelten HIV-infizierten Patienten mit HIV-RNA > 5.000 Kopien/ml. Die Randomisierung

wurde stratifiziert durch das Screening des HIV-RNA-Spiegels (≤ 50.000 Kopien/ml und > 50.000 Kopien/ml) und den Hepatitis-B- oder -C-Status (positiv oder negativ).

Demografische Merkmale (Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit) sowie Ausgangswerte waren bei den Gruppen unter Raltegravir 400 mg zweimal/Tag und Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen vergleichbar.

Ergebnisse der 48-Wochen und 240-Wochen-Analysen

Bezogen auf den primären Wirksamkeitsendpunkt lag der Anteil (%) der Patienten, die einen HIV-RNA-Wert von <50 Kopien/ml in Woche 48 erreichten in der Gruppe der Patienten, die Raltegravir erhielten, bei 241/280 (86,1 %), und in der Gruppe, die Efavirenz erhielten, bei 230/281 (81,9 %). Der Behandlungsunterschied (Raltegravir – Efavirenz) betrug 4,2 % zugunsten von Raltegravir mit einem 95 %-igen Konfidenzintervall (KI) von (-1,9; 10,3) und zeigte, dass Raltegravir gegenüber Efavirenz nicht unterlegen ist (p-Wert der Nicht-Unterlegenheit $<0,001$). In Woche 240 betrug der Behandlungsunterschied (Raltegravir – Efavirenz) 9,5 % mit einem 95 %-igen KI von (1,7; 17,2). Die Ergebnisse nach 48 und 240 Wochen der STARTMRK-Studie für Patienten, die mit der empfohlenen Dosis von Raltegravir von 400 mg zweimal/Tag behandelt wurden, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3
Ergebnisse für die Wirksamkeit in Woche 48 und 240

STARTMRK-Studie	48 Wochen		240 Wochen	
Parameter	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)
Prozent HIV-RNA < 50 Kopien/ml (95 % KI)				
Alle Patienten [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Ausgangswert [‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 Kopien/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD ₄ -Zellzahl ≤ 50 Zellen/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 Zellen/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viraler Subtyp Stamm B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Stamm Non-B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Mittlere Änderung d. CD₄-Zellzahl (95 % KI), Zellen/mm³				
Alle Patienten [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Ausgangswert [‡]				
HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 Kopien/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD ₄ -Zellzahl ≤ 50 Zellen/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)

STARTMRK-Studie	48 Wochen		240 Wochen	
	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)	Raltegravir 400 mg zweimal/Tag (N = 281)	Efavirenz 600 mg vor dem Schlafengehen (N = 282)
> 50 und ≤ 200 Zellen/mm ³	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
> 200 Zellen/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viraler Subtyp Stamm B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 331)
Stamm Non-B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Abbruch gilt als Nichtansprechen: Patienten, die vorzeitig die Behandlung abbrachen, wurden als nicht auf die Therapie ansprechend gewertet. Aufgeführt sind die Anzahl (%) der auf die Therapie ansprechenden Patienten und das entsprechende 95%-Konfidenzintervall (KI).

‡ Für die Analyse der prognostischen Faktoren wurden die Prozentwerte der virologischen Versagen bei unter 50 und 400 Kopien verwendet. Ebenso wurden bei virologischem Versagen zur Berechnung der mittleren Werte der Veränderung der CD4 Zellen die Ausgangswerte verwendet.

Hinweis: Die Analyse beruht auf allen zur Verfügung stehenden Daten.

Raltegravir und Efavirenz wurden mit Entricitabin (+) Tenofovir angewendet.

Kinder und Jugendliche

DUTREBIS sollte nicht bei Kindern unter 6 Jahren oder bei Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg angewendet werden, da die Dosierungsempfehlungen bei dieser Patientenpopulation gewichtsabhängig sind (siehe Abschnitt 5.2).

IMPAACT P1066 ist eine offene multizentrische Phase I/II-Studie zur Untersuchung des pharmakokinetischen Profils, der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Raltegravir bei HIV-infizierten Kindern. In diese Studie wurden 126 vorbehandelte Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren aufgenommen. Die Patienten wurden nach Alter stratifiziert, wobei zunächst Jugendliche, dann nach und nach jüngere Kinder eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten entweder die Darreichungsform der 400-mg-Filtablette (6 bis 18 Jahre) oder die der Kautablette (2 bis unter 12 Jahre). Raltegravir wurde mit einer optimierten Hintergrundtherapie (optimized background therapy, OBT) angewendet.

Die initiale Phase der Dosistindung umfasste auch eine umfangreiche pharmakokinetische Untersuchung. Die Auswahl der Dosis richtete sich nach dem Erreichen ähnlicher Expositionsspiegel und Mindestkonzentrationen von Raltegravir wie bei Erwachsenen sowie einer akzeptablen Kurzzeit-Sicherheit. Nach der Dosisfindung wurden weitere Patienten eingeschlossen, um Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit zu bewerten. Von den 126 Patienten erhielten 96 Raltegravir in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 4
Ausgangsmerkmale und Ergebnisse für die Wirksamkeit nach 24 und 48 Wochen in IMPAACT (P1066)
(Alter von 2 bis 18 Jahre)

Parameter	Population unter finaler Dosis
	n = 96
Demographie	
Alter (Jahre), median [Bereich]	13 [2 – 18]
Männlich	49 %
Ethnische Zugehörigkeit	
Kaukasisch	34 %
Schwarz	59 %
Ausgangswerte	

Parameter	Population unter finaler Dosis	
	n = 96	
Plasma-HIV-1 RNA (log ₁₀ Kopien/ml), Mittelwert [Bereich]	4,3 [2,7 - 6]	
CD ₄ -Zellzahl (Zellen/mm ³), median [Bereich]	481 [0 – 2361]	
CD ₄ -Prozentzahl, median [Bereich]	23,3 % [0 – 44]	
HIV-1-RNA > 100.000 Kopien/ml	8 %	
CDC HIV-Kategorie B oder C	59 %	
Vorherige Behandlung mit ART nach Klasse		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
	Woche 24	Woche 48
Ansprechen		
Senkung HIV-RNA vom Ausgangswert ≥ 1 log ₁₀ oder < 400 Kopien/ml	72 %	79 %
HIV-RNA < 50 Kopien/ml	54 %	57 %
Mittlerer CD ₄ -Anstieg (%) vom Ausgangswert	119 Zellen/mm ³ (3,8 %)	150 Zellen/mm ³ (4,6 %)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Vergleichbarkeit der Bioverfügbarkeit der Kombinationstablette DUTREBIS (150 mg Lamivudin/300 mg Raltegravir) mit der nach gemeinsamer Anwendung der Einzelkomponenten (150 mg Lamivudin und 400 mg Raltegravir) wurde bei 108 gesunden Probanden untersucht. Lamivudin in der Kombinationstablette war bioäquivalent mit Lamivudin (als Einzelsubstanz) nach Anwendung der Einzelkomponenten. Raltegravir in der Kombinationstablette war mit Raltegravir als Einzelsubstanz hinsichtlich C_{12 Std} nicht bioäquivalent. Auf Basis von PK/PD Modellen werden jedoch keine klinisch relevanten Unterschiede in der Raltegravir-Exposition zwischen Gabe der Kombinationstablette im Vergleich zur Gabe als Einzelsubstanz erwartet.

Resorption

Nach Einnahme von DUTREBIS im nüchternen Zustand wird Raltegravir mit einer t_{max} von ca. 1 Stunde resorbiert. Die Resorption ist hier etwas schneller als bei der Raltegravir-Poloxamer-Darreichungsform, deren t_{max} ca. 3 Stunden beträgt. Die Bioverfügbarkeit des Raltegravir-Bestandteils von DUTREBIS im nüchternen Zustand beträgt etwa 60 %, was etwas höher ist, als die Bioverfügbarkeit von Raltegravir in der Poloxamer-Darreichungsform. Daraus leitet sich der Unterschied in der Dosis von Raltegravir ab. Nach Resorption entsprechen Verteilung, Biotransformation und Elimination denen der einzeln gegebenen Referenzsubstanzen, wie im folgenden beschrieben.

Lamivudin wird gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit liegt beim Erwachsenen normalerweise zwischen 80 % und 85 %. Nach oraler Administration beträgt die mittlere Zeit (t_{max}) bis zur maximalen Serumkonzentration (C_{max}) ca. 1 Stunde. Basierend auf Daten aus einer Studie mit gesunden Probanden, denen therapeutische Dosen von 150 mg zweimal täglich angewendet wurden, betrugen die mittleren C_{max}- und C_{min}-Werte (Variationskoeffizient) für Lamivudin im Steady-State 1,2 µg/ml (24 %) und 0,09 µg/ml (27 %). Der mittlere AUC-Wert (Variationskoeffizient), über ein Dosierungsintervall von 12 Stunden gemessen, betrug 4,7 µg·Std/ml (18%). Nach Anwendung einer therapeutischen Dosis von 300 mg einmal täglich betrugen die mittleren C_{max}-, C_{min}- und AUC_{24Std}-Werte (Variationskoeffizient) im Steady-State 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) und 8,9 µg·Std/ml (21 %).

Bei gemeinsamer Gabe von Zidovudin und Lamivudin erhöht sich die Verfügbarkeit von Zidovudin um 13 %. Der Peak-Plasma-Level steigt um 28 %. Dieses wird nicht für klinisch bedeutsam gehalten und Dosierungsänderungen sind daher nicht notwendig.

Wie bei gesunden Probanden nach Anwendung einer oralen Einzeldosis Raltegravir im nüchternen Zustand festgestellt wurde, wird Raltegravir mit einer $t_{\max}$ von ca. 3 Stunden rasch resorbiert. AUC und $C_{\max}$ von Raltegravir steigen im Bereich zwischen 100 mg und 1.600 mg dosisproportional an. Die $C_{12\text{Std}}$ von Raltegravir steigt im Bereich zwischen 100 und 800 mg dosisproportional, im Bereich zwischen 100 mg und 1.600 mg etwas schwächer als dosisproportional an. Bei Patienten wurde diese Dosisproportionalität nicht ermittelt.

Bei zweimal täglicher Anwendung wird der pharmakokinetische Steady-State-Zustand rasch – etwa innerhalb der ersten 2 Tage der Anwendung – erreicht. AUC und $C_{\max}$ zeigen nur eine geringe bis gar keine Akkumulation, für $C_{12\text{Std}}$ liegen Hinweise auf eine geringfügige Akkumulation vor.

Im Allgemeinen wurde eine beträchtliche Variabilität in der Pharmakokinetik von Raltegravir beobachtet. Für die beobachtete $C_{12\text{Std}}$ in BENCHMRK 1 und 2 war der Variationskoeffizient (CV) der interindividuellen Variabilität = 212 % und der CV der intraindividuellen Variabilität = 122 %. Ursachen der Variabilität können Unterschiede in der Kombination mit Mahlzeiten und den Begleitmedikationen sein. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der klinischen Pharmakologiestudien mit DUTREBIS ähnliche Expositionen wie die bei Gabe der Einzelkomponenten Lamivudin und Raltegravir, darunter auch eine ähnliche Variabilität der Raltegravir $C_{12\text{Std}}$ und $C_{\max}$. Die pharmakokinetischen Eigenschaften bei speziellen Patientengruppen und die Arzneimittelwechselwirkungen für die Einzelkomponenten (Lamivudin und Raltegravir) treffen auch auf DUTREBIS zu.

Der Einfluss einer fettreichen Mahlzeit auf DUTREBIS wurde an 20 gesunden weiblichen und männlichen Probanden in einer offenen, randomisierten Cross-over Studie in 2 Phasen untersucht. Die AUC-Werte nach Verzehr einer fettreichen Mahlzeit waren ähnlich wie die im Vergleich zur Nüchtereinnahme, die $C_{\max}$ -Werte waren etwas niedriger (23 % für Raltegravir und 21 % für Lamivudin). Weiterhin wurden erhöhte $C_{12\text{Std}}$ -Werte beobachtet (20 % für Raltegravir und 53 % für Lamivudin). Diese Veränderungen werden nicht als klinisch relevant erachtet; daher kann DUTREBIS zusammen mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Aus Studien, in denen Lamivudin intravenös angewendet wurde, ist bekannt, dass das mittlere Verteilungsvolumen 1,3 l/kg beträgt. Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit beträgt 5 bis 7 Stunden. Die mittlere systemische Clearance von Lamivudin beträgt ca. 0,32 l/Std/kg, wobei die renale Clearance via aktiver tubulärer Sekretion stark überwiegt (>70 %).

Lamivudin besitzt ein lineares pharmakokinetisches Verhalten über die therapeutische Dosierungsbreite und eine begrenzte Bindung an das Hauptplasmaalbumin (<16 % bis 36 % an Serumalbumin in In-vitro-Studien).

Begrenzte Daten zeigen, dass Lamivudin in das zentrale Nervensystem einzudringen vermag und in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar ist. Das durchschnittliche Verhältnis Cerebrospinalflüssigkeit zu Serum-Lamivudin-Konzentration 2 - 4 Stunden nach Einnahme betrug ca. 0,12. Die exakte Menge Substanz in der Cerebrospinalflüssigkeit oder ihre Korrelation mit einer klinischen Wirksamkeit ist nicht bekannt.

Raltegravir wird im Konzentrationsbereich zwischen 2 und 10 μM zu annähernd 83 % an humane Plasmaproteine gebunden.

Bei Ratten war Raltegravir leicht plazentagängig, passierte die Blut-Hirn-Schranke jedoch nicht in nennenswertem Umfang.

In zwei Studien war Raltegravir bei HIV-1 infizierten Patienten, die 400 mg Raltegravir zweimal täglich erhielten, leicht im Liquor cerebrospinalis nachzuweisen. In der ersten Studie (N = 18) betrug die mediane Konzentration im Liquor cerebrospinalis 5,8 % (Bereich von 1 % bis 53,5 %) der entsprechenden Plasmakonzentration. In der zweiten Studie (N = 16) betrug die mediane Konzentration im Liquor cerebrospinalis 3 % (Bereich von 1 % bis 61 %) der entsprechenden

Plasmakonzentration. Diese medianen Anteile liegen etwa 3-6fach niedriger als der Anteil freien Raltegravirs im Plasma.

Biotransformation und Elimination

Der aktive Metabolit, das intrazelluläre Lamivudintriphosphat, hat eine verlängerte Halbwertszeit in der Zelle (16 bis 19 Stunden) im Vergleich zur Halbwertszeit von Lamivudin im Plasma (5 bis 7 Stunden).

Lamivudin wird in unveränderter Form vor allem renal ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Wechselwirkungen von Lamivudin mit anderen Arzneimitteln ist aufgrund der wenig ausgeprägten hepatischen Metabolisierung (5 bis 10 %) und niedriger Plasmaproteinbindung gering.

Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigen, dass die Lamivudin-Ausscheidung durch eine Störung der Nierenfunktion beeinträchtigt wird. DUTREBIS sollte daher nicht an Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Wechselwirkung mit Trimethoprim, einem Bestandteil von Co-trimoxazol, führt bei therapeutischer Dosierung zu einem um 40 % erhöhten Plasmaspiegel von Lamivudin. Eine Dosierungsanpassung ist aber nicht notwendig, solange der Patient nicht an einer Niereninsuffizienz leidet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.2). Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte eine gemeinsame Gabe von Co-trimoxazol und Lamivudin sorgfältig abgewogen werden.

Die apparente terminale Halbwertszeit von Raltegravir beträgt ca. 9 Stunden, mit einer kürzeren α -Phase-Halbwertszeit (~1 Stunde), die sehr stark die AUC bedingt. Nach Anwendung einer oralen Dosis von radioaktiv markiertem Raltegravir wurden ca. 51 % bzw. 32 % der Dosis in Fäzes bzw. Urin ausgeschieden. In den Fäzes wurde ausschließlich Raltegravir nachgewiesen, das vermutlich hauptsächlich aus der Hydrolyse des mit der Galle sezernierten Raltegravir-Glukuronids stammt, wie bei den präklinisch untersuchten Spezies beobachtet wurde. Im Urin wurden die beiden Komponenten Raltegravir und Raltegravir-Glukuronid nachgewiesen, die 9 % bzw. 23 % der angewendeten Dosis entsprachen. Ungefähr 70 % der gesamten Radioaktivität fielen auf Raltegravir als wichtigster zirkulierender Substanz, die übrige Radioaktivität im Plasma fiel auf Raltegravir-Glukuronid.

Studien mit Isoform-selektiven chemischen Hemmsubstanzen und cDNA-exprimierten UDP-Glukuronosyltransferasen (UGT) zeigen, dass UGT1A1 das hauptsächlich für die Bildung von Raltegravir-Glukuronid verantwortliche Enzym ist. Diese Daten sprechen für die UGT1A1-vermittelte Glukuronidierung als Hauptausscheidungsmechanismus für Raltegravir beim Menschen.

UGT1A1-Polymorphismus

Beim Vergleich von 30 Probanden unter Raltegravir des *28/*28-Genotyps mit 27 Probanden des Wildtyp-Genotyps betrug das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (90 %-Konfidenzintervall) der AUC 1,41 (0,90; 2,09) und das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der C_{12Std} 1,91 (1,43; 2,55). Eine Dosisanpassung bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität aufgrund des genetischen Polymorphismus wird nicht als notwendig erachtet.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von DUTREBIS bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht in klinischen Studien untersucht. DUTREBIS sollte nicht bei Kindern unter 6 Jahren oder bei Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg angewendet werden, da die Dosierungsempfehlungen bei dieser Patientenpopulation gewichtsabhängig sind.

Das Dosierungsschema für den Lamivudin-Bestandteil von DUTREBIS für Kinder und Jugendliche entspricht dem Dosierungsschema für die Monosubstanz (Epivir).

Der Raltegravir-Bestandteil der Kombinationstablette DUTREBIS (300 mg Raltegravir) war hinsichtlich C_{12Std} nicht bioäquivalent mit Raltegravir als Einzelsubstanz. Auf Basis von PK/PD

Modellen werden jedoch keine klinisch relevanten Unterschiede in der Raltegravir-Exposition erwartet. Auf der Grundlage von Datenmodellierung und Simulation der Pharmakokinetik-Daten von Raltegravir bei Erwachsenen geht man davon aus, dass die Pharmakokinetik von Raltegravir bei Kindern und Jugendlichen zu Expositionen führt, die sich bei Erwachsenen als wirksam und sicher erwiesen.

Die Pharmakokinetik von DUTREBIS bei Kinder unter 6 Jahren wurde nicht bestimmt.

Anwendung bei älteren Patienten

Für DUTREBIS ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Die Pharmakokinetik von Lamivudin wurde nicht bei Patienten über 65 Jahren untersucht; jedoch wurde kein klinisch bedeutender Einfluss des Lebensalters im untersuchten Altersbereich (19 bis 71 Jahre, mit wenigen [2] Probanden über 65 Jahre) auf die Pharmakokinetik von Raltegravir festgestellt.

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und BMI

Für DUTREBIS ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder Body-Mass-Index (BMI) erforderlich. Bei Erwachsenen waren für Raltegravir keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik bezüglich Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder Body-Mass-Index (BMI) feststellbar.

Niereninsuffizienz

Es wurden keine klinischen Studien mit DUTREBIS an Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Die Empfehlungen beruhen daher auf Daten, die für die Einzelkomponenten verfügbar sind. DUTREBIS sollte Patienten mit einer Kreatininclearance unter 50 ml/min nicht gegeben werden. Die Nierenfunktion ist bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Nierenfunktionseinschränkung zu überwachen. Wenn die Kreatininclearance unter 50 ml/min sinkt, kann die Behandlung von DUTREBIS auf ein Regime bestehend aus dessen Einzelkomponenten (Lamivudin und Raltegravir) umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosierungsempfehlungen der Produktinformationen für die einzelnen Wirkstoffe von DUTREBIS sind zu beachten. Da nicht bekannt ist, in welchem Ausmaß DUTREBIS dialysierbar ist, ist die Einnahme vor einer Dialyse zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lamivudin wurden in einer kleinen Gruppe HIV-1-infizierter Erwachsener mit eingeschränkter Nierenfunktion bestimmt.

Exposition (AUC_{∞}), $C_{\max}$ und Halbwertszeit nahmen mit eingeschränkter Nierenfunktion (als Kreatininclearance) zu. Die apparente orale Gesamtclearance (Cl/F) von Lamivudin nahm mit abnehmender Kreatininclearance ab. $T_{\max}$ wurde nicht wesentlich von der Nierenfunktion beeinflusst.

Für Raltegravir hat die renale Clearance des unveränderten Arzneimittels im Eliminationsstoffwechsel geringe Bedeutung. Für Raltegravir wurde eine Pharmakokinetik-Studie bei Erwachsenen mit schwerer Niereninsuffizienz durchgeführt. Weiterhin wurde Niereninsuffizienz in einer kombinierten PK-Analyse untersucht. Es waren keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und gesunden Probanden feststellbar.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine klinischen Studien mit DUTREBIS an Personen mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Die Empfehlungen beruhen daher auf Daten, die für die Einzelkomponenten verfügbar sind. Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung von DUTREBIS erforderlich.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lamivudin wurden an Erwachsenen mit eingeschränkter Leberfunktion bestimmt. Die pharmakokinetischen Parameter änderten sich nicht mit zunehmender Funktionseinschränkung der Leber; daher muss die Dosis von Lamivudin nicht für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angepasst werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Lamivudin bei Leberversagen sind nicht erwiesen.

Raltegravir wird hauptsächlich über Glukuronidierung in der Leber eliminiert. Bei Erwachsenen waren keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion und gesunden Probanden feststellbar. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Raltegravir ist bislang nicht untersucht worden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Pharmakokinetik während der Schwangerschaft

Nach oraler Anwendung war die Pharmakokinetik von Lamivudin bei Frauen im späten Stadium der Schwangerschaft ähnlich der bei nicht-schwangeren Frauen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit DUTREBIS wurden keine Tierstudien durchgeführt. Nachfolgende Daten beruhen auf Ergebnissen getrennter Studien zu den Einzelbestandteilen von DUTREBIS (Lamivudin und Raltegravir).

Die Anwendung von Lamivudin in hoher Dosierung ging in Tierstudien zur Toxizität nicht mit einer schwer wiegenden Organtoxizität einher. In den höchsten Dosierungsstufen zeigten sich geringe Einflüsse auf die Leber- und Nierenwerte. Diese gingen einher mit einer gelegentlichen Reduktion des Lebergewichts. Beobachtete klinisch relevante Parameter waren Anämie und Neutropenie.

Die nicht-klinischen Studien mit Raltegravir, einschließlich konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zur Entwicklungstoxizität und zu juveniler Toxizität wurden mit Mäusen, Ratten, Hunden und Kaninchen durchgeführt. Die Wirkungen bei Expositionsspiegeln, die weit über den klinischen Expositionsspiegeln lagen, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Mutagenität

Lamivudin wirkte in Bakterientests nicht mutagen, zeigte aber in vitro, wie viele andere Nukleosidanaloga, eine Aktivität im In-vitro-Zytogenitätstest und im Genmutationstest an Mauszellen (Maus-Lymphom-Test). Lamivudin war in vivo in Dosierungen, bei denen Plasmakonzentrationen erreicht wurden, die um den Faktor 40 - 50 höher lagen als die üblichen klinischen Plasmakonzentrationen, nicht genotoxisch. Da die in vitro gezeigte mutagene Aktivität von Lamivudin bei In-vivo-Tests nicht bestätigt werden konnte, kann geschlossen werden, dass Lamivudin keine genotoxische Gefahr für Patienten darstellt.

In einer Studie zur transplazentaren Genotoxizität an Affen wurde Zidovudin allein mit der Kombination aus Zidovudin und Lamivudin in Dosen, die der Dosierung beim Menschen entsprechen, verglichen. Diese Studie zeigte, dass Feten, die in utero der Kombination ausgesetzt waren, eine höhere Rate an nukleosidanaloger DNA, inkorporiert in verschiedenen fetalen Organen, aufwiesen und verkürzte Telomere häufiger auftraten als bei allein Zidovudin ausgesetzten Feten. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

Hinweise auf mutagene oder genotoxische Eigenschaften wurden weder in mikrobiellen In-vitro-Mutagenesetests (Ames) noch in alkalischen In-vitro-Elutionsassays auf DNA-Bruch oder in In-vitro- sowie In-vivo-Studien zur Chromosomenaberration für Raltegravir beobachtet.

Karzinogenität

In Langzeitstudien mit Lamivudin an Ratten und Mäusen zeigte sich kein für den Menschen relevantes karzinogenes Potential.

Karzinogenitätsstudien mit Raltegravir bei Mäusen zeigten kein kanzerogenes Potenzial. Unter den Höchstdosen von 400 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren und 250 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von zweimal 400 mg/Tag. Bei Ratten wurden Tumore (Plattenepithelkarzinome) der Nase/des Nasopharynx bei 300 mg/kg/Tag bzw. 600 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren sowie bei 300 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren festgestellt.

Diese Neoplasien könnten durch lokale Ablagerung und/oder Eindringen des Arzneimittels in die Mukosa von Nase bzw. Nasopharynx während der oralen Gabe mittels Sonde und nachfolgender chronischer Reizung und Entzündung entstanden sein und sind wahrscheinlich von geringer Bedeutung für die beabsichtigte klinische Anwendung.

Bei der NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)-Dosis war die systemische Exposition ähnlich der klinischen Dosis von zweimal 400 mg/Tag. Die Standard-Genotoxizitätsstudien zur Bewertung der Mutagenität und Klastogenität waren negativ.

Entwicklungstoxizität

In Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen war Raltegravir nicht teratogen.

Eine leicht erhöhte Inzidenz überzähliger Rippen wurde bei Rattenjungen, deren Mütter Raltegravir in Dosen erhalten hatten, die ca. dem 4,4-fachen der humanen Exposition bei 400 mg zweimal täglich (bezogen auf die AUC_{0-24Std}) entsprechen, festgestellt. Beim 3,4-fachen der humanen Exposition von 400 mg zweimal täglich (bezogen auf die AUC_{0-24Std}) wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung beobachtet (siehe Abschnitt 4.6). Bei Kaninchen wurden keine vergleichbaren Ergebnisse beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Hypromellose (2910)
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose

Filmüberzug:

Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Triacetin
Eisen(II,III)-oxid
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch ist das Arzneimittel unter 30 °C 30 Tage lang haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Tabletten im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Zur Lagerung nach Anbruch siehe auch Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus HDPE mit einem kindersicheren HDPE-Verschluss mit einer Folienabdeckung als Verschluss-Siegel.

Packungsgröße: 1 Flasche mit 60 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/995/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 2.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Anforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DUTREBIS 150 mg/300 mg Filmtabletten
Lamivudin/Raltegravir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Lamivudin und 300 mg Raltegravir (als Kalium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/995/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

dutrebis

ANGABEN AUF DER UNMITTELBAREN UMHÜLLUNG

Flaschenetikett

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DUTREBIS 150 mg/300 mg **Filmtabletten** Tabletten
Lamivudin/Raltegravir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Lamivudin und 300 mg Raltegravir (als Kalium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALEDDATUM

Verwendbar bis
Verf. bis
EXP.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN ZUR AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD + Logo

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/995/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

DUTREBIS 150 mg/300 mg Filmtabletten

Wirkstoffe: Lamivudin und Raltegravir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

Als Eltern, deren Kind mit DUTREBIS behandelt wird, gehen Sie diese Angaben bitte genau mit Ihrem Kind durch.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist DUTREBIS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Behandlung mit DUTREBIS beachten?
3. Wie ist DUTREBIS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist DUTREBIS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist DUTREBIS und wofür wird es angewendet?

Was ist DUTREBIS?

DUTREBIS ist ein anti-retrovirales Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immunschwäche-Virus). Es enthält die Wirkstoffe Lamivudin und Raltegravir:

- Lamivudin gehört zu der Arzneimittelklasse der Nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs)
- Raltegravir gehört zu der Arzneimittelklasse der HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (Integrase-Hemmer)

Wofür wird DUTREBIS angewendet?

DUTREBIS wird zur Behandlung der HIV-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immunschwäche-Virus) angewendet. HIV ist der Erreger des erworbenen Immunschwächesyndroms (AIDS).

DUTREBIS wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der HIV-Infektion bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 30 kg eingesetzt. Ihr Arzt/Ihre Ärztin hat DUTREBIS verordnet, damit es hilft, die HIV-Infektion unter Kontrolle zu halten.

Wie wirkt DUTREBIS?

In Kombination mit anderen Arzneimitteln kann DUTREBIS:

- die Menge an HIV in Ihrem Blut (die sogenannte "Viruslast") vermindern
- die CD4-(T)-Zellzahl erhöhen (bestimmte Art weißer Blutzellen, die eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung eines gesunden körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystems) bei der Bekämpfung von Infektionen haben).

Die Verminderung der HIV-Menge im Blut kann die Funktion Ihres Immunsystems verbessern. Das bedeutet, dass Ihr Körper Infektionen besser bekämpfen kann.

DUTREBIS hilft auch die Bildung eines Enzyms namens HIV-Integrase zu stoppen, das vom HI-Virus benötigt wird, um sich zu vermehren.
DUTREBIS kann eine HIV-Infektion nicht heilen.

2. Was sollten Sie vor der Behandlung mit DUTREBIS beachten?

DUTREBIS darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff Lamivudin, den Wirkstoff Raltegravir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie sich hierbei nicht sicher sind, bevor Sie mit der Behandlung beginnen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Beachten Sie, dass DUTREBIS eine HIV-Infektion nicht heilen kann. Das bedeutet, dass weiterhin Infektionen oder andere Erkrankungen, die mit HIV einhergehen, auftreten können, wenn Sie dieses Arzneimittel nicht wie von Ihrem Arzt verordnet einnehmen.

Bitte sprechen Sie vor Beginn der Behandlung mit DUTREBIS mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie:

- Niedergeschlagenheit (*Depression*) oder eine seelische (*psychische*) Erkrankung in Ihrer Krankengeschichte haben. Bei einigen Patienten, die Raltegravir (einen der Wirkstoffe von DUTREBIS) eingenommen hatten, wurde über Depressionen, auch mit Selbsttötungsgedanken und entsprechendem Verhalten, berichtet. Dies betraf insbesondere Patienten, die bereits zuvor an Depressionen oder einer seelischen Erkrankung gelitten haben.
- an einer Nierenerkrankung leiden. Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosis anpassen und auf die Einzelkomponenten von DUTREBIS umstellen.
- Lebererkrankungen in Ihrer Krankengeschichte haben, wie z.B. die Leberentzündungen Hepatitis B oder C. Ihr Arzt wird überprüfen, wie schwer die Funktion Ihrer Leber eingeschränkt ist, bevor er entscheidet, ob dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist. Setzen Sie DUTREBIS nicht ohne den Rat Ihres Arztes ab.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, bevor Sie mit der Behandlung beginnen.

Übertragung von HIV auf andere Personen

Die HIV-Infektion wird über Blutkontakt oder sexuellen Kontakt mit einer HIV-infizierten Person übertragen. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine wirksame anti-retrovirale Behandlung verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Achten Sie auf Nebenwirkungen

DUTREBIS kann Nebenwirkungen verursachen, die Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal besprechen sollten. Unter Abschnitt 4 finden Sie mehr Informationen zu Nebenwirkungen.

Erkrankungen / Reaktionen der Haut

Wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn bei Ihnen ein Hautausschlag auftritt. Bei einigen Patienten, die Raltegravir, einen Wirkstoff dieses Arzneimittels, einnahmen, wurde über schwerwiegende und lebensbedrohliche Hautreaktionen und allergische Reaktionen berichtet.

Erkrankungen / Beschwerden der Muskulatur

Kontaktieren Sie sofort einen Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie unerklärliche Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche während der Behandlung mit diesem Arzneimittel bemerken.

Infektionen

Informieren Sie bitte unverzüglich einen Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, wie z. B.:

- Fieber und/oder Unwohlsein

Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und mit Infektionen in der Krankengeschichte, die nur dann auftreten, wenn das Abwehrsystem schon durch eine andere Erkrankung stark geschwächt ist (*opportunistische Infektionen*), können kurz nach Beginn der anti-retroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung durch frühere Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren.

Zusätzlich zu den opportunistischen Infektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (eine Erkrankung, bei der das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Informieren Sie bitte unverzüglich einen Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome bemerken, wie z. B.:

- Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität.

Erkrankung mit Erhöhung der Milchsäure im Körper - Laktatazidose

Einige Personen können unter der Behandlung mit DUTREPIS oder ähnlichen Arzneimitteln eine Erkrankung entwickeln, die als Laktatazidose bezeichnet wird und gleichzeitig mit einer Lebervergrößerung auftritt. Eine Laktatazidose wird durch eine Erhöhung des Gehalts an Milchsäure im Körper verursacht. Sie tritt selten auf (kann bis zu einen von 1000 Behandelten betreffen); falls sie auftritt, entwickelt sie sich üblicherweise nach einigen Monaten der Behandlung. Sie kann lebensbedrohlich sein und zum Versagen innerer Organe führen.

- Eine Laktatazidose tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Personen mit Lebererkrankungen oder bei Übergewichtigen auf (sehr starkes Übergewicht), besonders bei Frauen.

Ihr Arzt wird Sie während der Behandlung auf Anzeichen einer Laktatazidose überwachen.

Wenden Sie sich an einen Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen beobachten, oder Sie andere beunruhigende Beschwerden bemerken:

- tiefes, beschleunigtes Atmen, Atembeschwerden, Schläfrigkeit, Taubheitsgefühl oder Schwäche in den Armen oder Beinen, Übelkeit oder Erbrechen, Magenschmerzen.

Erkrankungen / Beschwerden an den Knochen

Bei einigen Patienten, die eine Kombinationsbehandlung gegen die HIV-Infektion erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Durchblutung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Das Risiko ist höher bei Langzeitbehandlung gegen die HIV-Infektion, stärker beeinträchtigtem Immunsystem, Übergewicht, Alkoholkonsum oder der Anwendung von Kortikosteroiden genannten Arzneimitteln (körpereigene Hormone wie Kortison).

Falls Sie eines der folgenden Anzeichen einer Osteonekrose bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt:

- Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen.

Änderung der Körperform

Wenden Sie sich an den behandelnden Arzt, wenn Sie eine Veränderung ihrer Körperform bemerken. Patienten unter einer Kombinationsbehandlung gegen HIV können eine Veränderung ihrer Körperform durch eine veränderte Fettverteilung beobachten:

- Verlust von Fett an Beinen, Armen und im Gesicht; zusätzliche Fettzunahme am Bauch/ im Bauchraum, an den Brüsten oder um innere Organe; Fettgeschwülste, die am Nacken

auftreten können und auch Stiernacken genannt werden. Die Ursache dieser Veränderungen und ihre Langzeitauswirkungen auf Ihre Gesundheit sind derzeit nicht bekannt.

Einige Personen können unter der Behandlung mit DUTREBIS oder anderen anti-retroviralen Arzneimitteln Erkrankungen entwickeln, die in Laboruntersuchungen des Blutes erkennbar sind:

- erhöhte Milchsäurewerte im Blut, die in seltenen Fällen zu einer Laktatazidose führen können; erhöhte Zucker- und Fettwerte (*Triglyzeride und Cholesterin*) im Blut, Insulinresistenz (falls Sie zuckerkrank sind, müssen Sie gegebenenfalls Ihre Insulindosis ändern, um Ihren Blutzucker zu einzustellen).

Kinder und Jugendliche

DUTREBIS ist nicht für Kinder unter 6 Jahren geeignet.

Einnahme von DUTREBIS zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Dies ist wichtig, da DUTREBIS mit anderen Arzneimitteln Wechselwirkungen haben kann.

Folgende Arzneimittel dürfen nicht mit DUTREBIS zusammen angewendet werden. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen / anwenden, vor kurzem eingenommen / angewendet haben bzw. planen einzunehmen / anzuwenden:

- andere Arzneimittel mit dem Wirkstoff Lamivudin (Arzneimittel zur Behandlung der HIV- oder Hepatitis-B-Infektion)
- andere Arzneimittel mit den Wirkstoffen Raltegravir oder Emtricitabin (Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion)
- hohe Dosen von Co-trimoxazol (ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen)
- Trimethoprim (ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen)
- Interferone in Kombination mit oder ohne Ribavirin (Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis)
- Cladribin (ein Arzneimittel zur Behandlung der Haarzell-Leukämie)
- Antazida (Arzneimittel zur Bindung der Magensäure), die Aluminium und/oder Magnesium enthalten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, ob andere Antazida für Sie in Frage kommen.
- Rifampicin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie Tuberkulose), da es die Konzentration von DUTREBIS vermindern kann. Wenn Sie Rifampicin erhalten, kann Ihr Arzt erwägen, Ihre Dosis von DUTREBIS anzu passen und die Behandlung auf die Anwendung der Einzelkomponenten umzustellen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- Die Anwendung von DUTREBIS wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.
- Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder nicht stillen, um die Übertragung von HIV über die Muttermilch zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie Sie Ihr Baby am besten ernähren können.

Fragen Sie vor der Einnahme jedes Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, kein Fahrzeug steuern und nicht Fahrrad fahren, wenn Sie sich nach Einnahme dieses Arzneimittels schwindelig fühlen.

DUTREBIS Filmtabletten enthalten Lactose (Milchzucker)

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist DUTREBIS einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie dort nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. DUTREBIS muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen HIV eingenommen werden.

Dosierung

Erwachsene, Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich eine Tablette DUTREBIS (150 mg Lamivudin/300 mg Raltegravir) zum Einnehmen.

Wie ist DUTREBIS einzunehmen?

- Schlucken Sie die Tabletten als Ganzes (nicht zerbrechen und nicht kauen).
- Dieses Arzneimittel kann zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken oder unabhängig davon eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von DUTREBIS eingenommen haben, als Sie sollten

Nehmen Sie nicht mehr Tabletten ein, als mit dem Arzt besprochen. Falls Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von DUTREBIS vergessen haben.

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn Sie Ihr Versäumnis innerhalb von 6 Stunden nach dem gewohnten Einnahmezeitpunkt bemerken, nehmen Sie die Tablette unverzüglich ein. Wenn Sie Ihr Versäumnis erst nach 6 Stunden bemerken, lassen Sie die vergessene Dosis aus und setzen Sie dann die Einnahme wie verordnet fort.

Wenn Sie die Einnahme von DUTREBIS abbrechen

Es ist wichtig, DUTREBIS genau so einzunehmen, wie es Ihr Arzt verordnet hat. Setzen Sie das Arzneimittel nicht ab, weil

- es sehr wichtig ist, alle Ihre HIV-Arzneimittel wie verschrieben und zum richtigen Zeitpunkt einzunehmen. Dies kann zur besseren Wirkung Ihrer Arzneimittel beitragen. Es vermindert die Wahrscheinlichkeit, dass die Arzneimittel bei der HIV-Bekämpfung wirkungslos werden (sog. Resistenzentwicklung).
- Wenn sich Ihr Vorrat von DUTREBIS verringert, besorgen Sie sich eine weitere Verordnung von Ihrem Arzt bzw. Packung aus der Apotheke. Es ist sehr wichtig, selbst kurze Zeit nicht auf das Arzneimittel zu verzichten. Die Virusmenge in Ihrem Blut kann auch bei kurzzeitiger Unterbrechung der Behandlung wieder ansteigen. Das kann bedeuten, dass das HI-Virus eine Resistenz gegen DUTREBIS entwickelt und die Behandlung dadurch schwieriger wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann DUTREBIS Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

DUTREBIS enthält zwei Wirkstoffe: Lamivudin und Raltegravir. Die Nebenwirkungen für beide Wirkstoffe von DUTREBIS sind nachfolgend aufgelistet.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie Folgendes bemerken:

Diese treten gelegentlich auf (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Herpesinfektionen einschließlich Gürtelrose
- Blutarmut (*Anämie*) auch aufgrund von Eisenmangel
- Anzeichen und Beschwerden einer Infektion oder einer Entzündung
- psychische Störungen
- Selbsttötungsabsicht oder -versuch
- Magenschleimhautentzündung
- Leberentzündung (*Hepatitis*): zu den Beschwerden einer Leberentzündung zählen unter anderem: Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gelbsucht mit Gelbfärbung der Haut oder der Augen
- Leberversagen (die Leber arbeitet nicht mehr, wodurch es zu starken Blutungen, Schwellungen und Atembeschwerden kommen kann)
- allergischer Hautausschlag (wie rote Punkte oder Flecken, manchmal mit Blasenbildung und Hautschwellungen)
- bestimmte Nierenprobleme, unter anderem Erkrankungen, bei denen die Nieren die Fähigkeit verlieren, Stoffwechselendprodukte und übermäßige Flüssigkeit aus dem Blutkreislauf auszuschleiden. Wenn Stoffwechselendprodukte und Flüssigkeiten sich ansammeln, können andere Organe beeinträchtigt werden, was möglicherweise zu Komplikationen führen kann.
- Einnahme von größeren Mengen von Arzneimitteln als verordnet

Diese treten selten auf (können bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen):

- Laktatazidose – die Anzeichen sind z. B. tiefes, beschleunigtes Atmen, Atembeschwerden, Schläfrigkeit, Taubheitsgefühl oder Schwäche in den Armen oder Beinen, Übelkeit oder Erbrechen, Magenschmerzen

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, müssen Sie sich sofort an einen Arzt wenden.

Weitere Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
- Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall, Magenschmerzen
- Müdigkeit, Kraftlosigkeit oder Schwäche, Schlafstörungen
- Fieber, allgemeines Unwohlsein
- Muskelschmerzen und -beschwerden, Gelenkschmerzen
- Husten, gereizte oder laufende Nase
- Hautausschlag, Haarausfall (*Alopezie*).
- Appetitabnahme
- verändertes Träumen; Alpträume; Verhaltensstörung, Gefühle tiefer Traurigkeit und Wertlosigkeit (*Depression*)
- Dreh- oder Schwindel
- Blähungen; aufgeblähter Magen oder Darm, Verdauungsstörungen, Aufstoßen
- Hautausschlag (häufiger in Kombination mit Darunavir, einem Arzneimittel gegen HIV)
- erhöhte Leberwerte; von der Norm abweichende weiße Blutzellen; erhöhte Blutfettwerte (wie *Cholesterin und Triglyceride*); erhöhter Spiegel eines Enzyms der Speicheldrüsen oder der Bauchspeicheldrüse

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Infektion der Haarwurzeln; Influenza; Hautinfektion aufgrund von Viren; Infektion der oberen Atemwege (wie Entzündung der Nase und Nasennebenhöhlen; einfache Erkältung); Lymphknotenabszess (die Lymphdrüsen liegen im Nacken, in den Achselhöhlen oder in der Leiste)
- Warzen

- niedrige Anzahl weißer infektionsbekämpfender Blutzellen; schmerzende oder geschwollene Lymphknoten im Nacken, in den Armbeugen und Leisten
- allergische Reaktion
- Appetitzunahme; Zuckerkrankheit (*Diabetes*); erhöhter Blutzucker, starker Durst; starker Gewichtsverlust; Störung der Körperfettverteilung
- Angstgefühle; Gefühl der Verwirrtheit; Niedergeschlagenheit (*depressive Verstimmung*); Stimmungsschwankungen; Panikattacken
- Gedächtnisverlust; Schmerzen in der Hand (aufgrund von Druckeinwirkung auf die Nerven); Aufmerksamkeitsstörung; Schwindel bei raschem Lagewechsel; ungewöhnliches Geschmacksempfinden; erhöhte Schläfrigkeit; Mangel an Energie; Vergesslichkeit; Migräne, Gefühlsverlust, Taubheit oder Schwäche in den Armen und/oder Beinen; Kribbeln; Schläfrigkeit; Spannungskopfschmerz; Zittern; schlechter Schlaf
- Sehstörungen
- Summen, Zischen, Pfeifen, Klingeln oder andere anhaltende Geräusche in den Ohren
- Herzklopfen; langsamer Herzschlag; schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Hitzewallungen; hoher Blutdruck
- raue, heisere oder angestrenzte Stimme; Nasenbluten; Nasenverstopfung
- Oberbauchschmerzen; Beschwerden im Bereich des Mastdarms; Verstopfung
- Mundtrockenheit; Sodbrennen; Schluckbeschwerden; Entzündung der Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*); Magen- oder Darmgeschwüre; Blutungen im Analbereich; Magenbeschwerden; Zahnfleischentzündung; geschwollene, rote wunde Zunge
- Anreicherung von Fett in der Leber
- Akne; ungewöhnliches Ausfallen oder Dünnerwerden der Haare; Hautrötung; ungewöhnliche Fettverteilung am Körper, die Fettverlust von Armen, Beinen und Gesicht sowie eine Zunahme des Bauchfetts umfassen kann; starkes Schwitzen; Nachtschweiß; Verdickung und Jucken der Haut durch wiederholtes Kratzen; Hautverletzungen; Hauttrockenheit
- Rückenschmerzen; Knochen-/Muskelschmerzen; Muskelempfindlichkeit oder –schwäche; Nackenschmerzen; Schmerzen in den Armen oder Beinen; Entzündung der Sehnen, Abnahme der Mineralien im Knochen
- Nierensteine; nächtliches Wasserlassen; Nierenzysten
- Erektionsstörungen; Brustvergrößerung bei Männern; menopausale Anzeichen wie in den Wechseljahren
- Beschwerden im Brustkorb; Schüttelfrost; Gesichtsschwellung; Nervosität; lokale Schwellung am Hals; Anschwellen der Hände, Knöchel oder Füße; Schmerzen
- Abnahme der Anzahl von Blutplättchen (an der Blutgerinnung beteiligte Zellen); Blutwerte, die auf verminderte Nierenfunktion hinweisen; erhöhte Werte von Muskelenzymen im Blut; Zucker im Urin; Blut im Urin; Gewichtszunahme; Zunahme des Bauchumfangs; Verminderung des Bluteiweißes (*Albumin*); Verlängerung der Blutgerinnungszeit, eine niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (*Anämie*)

Selten (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen):

- schwerwiegende allergische Reaktion, die Schwellungen des Gesichts, der Zunge und des Rachens verursachen kann, die wiederum zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen können
- Zerfall von Muskelgewebe
- Lebererkrankungen wie Gelbsucht, Lebervergrößerung oder Fettleber
- Anstieg eines Enzyms namens Amylase in Bluttests erkennbar

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen):

- eine Störung der Produktion neuer roter Blutzellen im Knochenmark (*Erythroblastopenie*) in Bluttests erkennbar

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen:

- Ruhelosigkeit und übermäßiger, unkontrollierter Bewegungsdrang (*Hyperaktivität*)

Bei der Behandlung mit Raltegravir gab es Berichte über Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche.

Für Patienten mit der HIV-Infektion ist das Risiko, an Krebs zu erkranken, höher als für Patienten ohne diese Erkrankung. Die Häufigkeit von Krebserkrankungen bei Patienten unter Anwendung von Raltegravir entsprach in klinischen Studien derjenigen, die bei Patienten unter Anwendung von anderen HIV-Behandlungen auftrat.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bei sich feststellen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist DUTREBIS aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem Verfalldatum nicht mehr anwenden. Sie finden das Verfalldatum auf dem Etikett der Flasche nach "Verwendbar bis:". Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Bewahren Sie das Arzneimittel in der Originalverpackung auf, um das Arzneimittel vor Feuchtigkeit zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Hausmüll. Fragen Sie Ihren Apotheker oder bei Ihrem örtlichen Entsorgungsbetrieb, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was DUTREBIS enthält

- Die Wirkstoffe sind: Lamivudin und Raltegravir. Jede Filmtablette enthält 150 mg Lamivudin und 300 mg Raltegravir (als Kalium).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Hypromellose (2910); Croscarmellose-Natrium; Lactose-Monohydrat; hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat und mikrokristalline Cellulose.
Weiterhin enthält der Filmüberzug der Tabletten folgende sonstigen Bestandteile:
Hypromellose; Lactose-Monohydrat; Triacetin; Eisen(II,III)-oxid (E 172); Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132) und Titandioxid.

Wie DUTREBIS aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtablette ist oval, grün und trägt die Aufschrift "144" auf einer Seite.
Eine Packungsgröße ist erhältlich: 1 Flasche mit 60 Tabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Hersteller:

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

BE/LU

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

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
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

LT

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

MSD (Norje) AS
Tlf: +47 22 20 73 00
msd.norge@msd.no

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

IE

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

SK

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

FI

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

IT

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

SE

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

CY

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

UK

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

LV

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet am {MM.JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.