

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DUTREBIS 150 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg λαμβουδίνη και 300 mg ραλτεγκραβίρη (ως καλιούχος).

Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 39,70 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Πράσινο, ωοειδές δισκίο με την ένδειξη «144» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το DUTREBIS ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά από την ηλικία των 6 ετών και με βάρος τουλάχιστον 30 kg χωρίς τεκμηριωμένη επί του παρόντος ή στο παρελθόν ιολογική αντοχή σε αντιικούς παράγοντες της κατηγορίας των InSTI (Αναστολέων της Μεταφοράς της Αλυσίδας μέσω Ιντεγκράσης) και της κατηγορίας των NRTI (Νουκλεοσιδικών Αναστολέων της Ανάστροφης Μεταγραφάσης) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνει από έναν γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV.

Δοσολογία

Το DUTREBIS θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλη δραστική αντιρετροϊκή θεραπεία (ARV) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά (ηλικίας 6 έως 11 ετών με βάρος τουλάχιστον 30 kg)

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι ένα δισκίο (150 mg λαμβουδίνη/300 mg ραλτεγκραβίρη) δύο φορές ημερησίως.

Η ραλτεγκραβίρη είναι επίσης διαθέσιμη σε μορφή μασώμενου δισκίου για παιδιά που ζυγίζουν τουλάχιστον 11 kg και σε μορφή κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα για βρέφη και νήπια από την ηλικία των 4 εβδομάδων και τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 3 kg έως λιγότερο από 20 kg. Αναφερθείτε στις ΠΧΠ του μασώμενου δισκίου και των κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία.

Η λαμβουδίνη είναι επίσης διαθέσιμη ως πόσιμο διάλυμα για παιδιά ηλικίας άνω των τριών μηνών και τα οποία ζυγίζουν λιγότερο από 14 kg ή για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία.

Η μέγιστη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές ημερησίως.

Συμβουλή σχετικά με δόσεις που έχουν παραλειφθεί

Εάν το DUTREBIS παραλειφθεί για διάστημα εντός 6 ωρών από την ώρα που συνήθως λαμβάνεται, θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να πάρουν τη δόση DUTREBIS που τους έχει συνταγογραφηθεί όσο το δυνατόν πιο σύντομα. Εάν αυτό γίνει αντιληπτό μετά την παρέλευση 6 ωρών από την ώρα που συνήθως λαμβάνεται, η δόση που έχει παραλειφθεί δεν θα πρέπει να ληφθεί και ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει με το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα.

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της λαμβουδίνης και της ραλτεγκραβίρης στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, το DUTREBIS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτό τον πληθυσμό. Λόγω του ότι η λαμβουδίνη απεκκρίνεται ουσιαστικά από τους νεφρούς και οι μεγαλύτερης ηλικίας άνθρωποι είναι πιο πιθανόν να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία. Η μείωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να απαιτήσει την αλλαγή του DUTREBIS σε ένα σχήμα των μεμονωμένων συστατικών (λαμβουδίνη και ραλτεγκραβίρη). Παρακαλείστε να αναφερθείτε στην ΠΧΠ των μεμονωμένων συστατικών του DUTREBIS για οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το DUTREBIS δεν θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς οι οποίοι είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία. Εάν η κάθαρση της κρεατινίνης μειωθεί σε <50 ml/min, θα πρέπει να γίνει αλλαγή του DUTREBIS σε ένα σχήμα των μεμονωμένων συστατικών (λαμβουδίνη και ραλτεγκραβίρη). Παρακαλείστε να αναφερθείτε στην ΠΧΠ των μεμονωμένων συστατικών του DUTREBIS για οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία. Επειδή δεν είναι γνωστός ο βαθμός με τον οποίο αποκαθαίρεται με αιμοδιύλιση το DUTREBIS, θα πρέπει να αποφεύγεται η δοσολογία πριν τη συνεδρία της αιμοκάθαρσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας του DUTREBIS σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λαμβουδίνης και της ραλτεγκραβίρης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Γι' αυτό, το DUTREBIS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το DUTREBIS δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών. Η δοσολογία σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών και σε εκείνα που ζυγίζουν λιγότερο από 30 kg απαιτεί με βάση το βάρος ρυθμίσεις της δόσης για τα μεμονωμένα συστατικά του DUTREBIS. Παρακαλείστε να αναφερθείτε στην ΠΧΠ των μεμονωμένων συστατικών του DUTREBIS για οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία. Τα ισχύοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Τα δισκία DUTREBIS μπορούν να χορηγούνται με ή χωρίς τροφή.

Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, χωρίς να θρυμματίζονται ή να μασώνται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το DUTREBIS δεν συνιστάται για χρήση ως μονοθεραπεία.

Κατάθλιψη

Έχει αναφερθεί κατάθλιψη με τη ραλτεγκραβίρη, συμπεριλαμβανομένων αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του DUTREBIS σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το DUTREBIS δεν θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται σε ασθενείς οι οποίοι είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία. Εάν η κάθαρση κρεατινίνης μειωθεί σε <50 ml/min, θα πρέπει να γίνει αλλαγή του DUTREBIS σε ένα σχήμα των μεμονωμένων συστατικών (λαμβιβουδίνη και ραλτεγκραβίρη) (βλ. παράγραφο 4.2). Παρακαλείστε να αναφερθείτε στην ΠΧΠ των μεμονωμένων συστατικών του DUTREBIS για οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς που λαμβάνουν λαμβιβουδίνη ή κάποια άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία (ΑΡΘ) μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές από τη λοίμωξη HIV και για αυτό θα πρέπει να παραμένουν υπό στενή κλινική παρακολούθηση από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νόσους που σχετίζονται με το HIV.

Μετάδοση του HIV

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η παρούσα αντιρετροϊκή θεραπεία δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον ιό HIV και δεν έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει τη μετάδοση του HIV σε άλλους μέσω επαφής με το αίμα. Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της μετάδοσης σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής

Συνολικά, έχει παρατηρηθεί μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων και στο ίδιο το άτομο στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Η ραλτεγκραβίρη έχει σχετικά χαμηλό γενετικό φραγμό στην αντοχή. Για αυτό, εάν είναι δυνατόν, το DUTREBIS θα πρέπει να χορηγείται με άλλη δραστική ΑΡΘ για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας και η ανάπτυξη αντοχής (βλ. παράγραφο 5.1).

Παγκρεατίτιδα

Σπάνια έχουν εμφανισθεί περιστατικά παγκρεατίτιδας με τη λαμβιβουδίνη. Ωστόσο δεν είναι σαφές εάν αυτά τα περιστατικά οφείλονταν στην αντιρετροϊκή θεραπεία (ΑΡΘ) ή στην υποκείμενη νόσο HIV. Η θεραπεία με DUTREBIS θα πρέπει να διακοπεί αμέσως εάν εμφανιστούν κλινικά σημεία, συμπτώματα ή εργαστηριακές ανωμαλίες που υποδηλώνουν την ύπαρξη παγκρεατίτιδας.

Γαλακτική οξέωση

Γαλακτική οξέωση που συνήθως συνδέεται με ηπατομεγαλία και ηπατική στεάτωση έχει αναφερθεί με τη χρήση νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs), όπως η λαμβιβουδίνη. Πρώιμα συμπτώματα (συμπτωματική υπεργαλακτασαιμία) περιλαμβάνουν καλοήθη συμπτώματα του πεπτικού (ναυτία, έμετος, και κοιλιακό άλγος), μη ειδικό αίσθημα κακουχίας, απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους, αναπνευστικά συμπτώματα (ταχύπνοια και/ή βαθιά αναπνοή) ή νευρολογικά συμπτώματα (περιλαμβανομένης της αδυναμίας του κινητικού νευρώσεως).

Η γαλακτική οξέωση έχει υψηλή θνησιμότητα και μπορεί να σχετίζεται με παγκρεατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια.

Η γαλακτική οξέωση γενικά εμφανίζεται μετά από λίγους ή μερικούς μήνες θεραπείας.

Η θεραπεία με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) θα πρέπει να διακόπτεται με την εμφάνιση συμπτωματικής υπεργαλακτασαιμίας και μεταβολικής/γαλακτικής οξέωσης, προοδευτικής ηπατομεγαλίας ή ραγδαία αυξανόμενων επιπέδων αμινοτρανσφεράσης.

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) σε οποιοδήποτε ασθενή (ιδιαίτερα σε παχύσαρκες γυναίκες) με ηπατομεγαλία, ηπατίτιδα ή άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ηπατική νόσο και ηπατική στεάτωση (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων και αλκοόλης). Οι ασθενείς που έχουν επίσης μολυνθεί από ηπατίτιδα C και ακολουθούν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη μπορεί να συνιστούν ομάδα ειδικού κινδύνου.

Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας του DUTREBIS σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λαμβουδίνης και της ραλτεκραβίρης δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Επομένως, το DUTREBIS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά την συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART) και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν υπάρχει απόδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν προσωρινή ή πλήρης διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς με HIV και συν-λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή C

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι γιατροί θα πρέπει να αναφέρονται στις ισχύουσες για τον HIV θεραπευτικές οδηγίες για την βέλτιστη αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με τον ιό HBV. Στην περίπτωση ταυτόχρονης αντιικής θεραπείας για την ηπατίτιδα B ή C, παρακαλείστε να αναφερθείτε επίσης στις σχετικές πληροφορίες προϊόντος αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Εάν το DUTREBIS διακοπεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B, συνιστώνται περιοδικοί έλεγχοι παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας και των δεικτών της αντιγραφής HBV, καθώς η διακοπή της λαμβουδίνης μπορεί να οδηγήσει σε οξεία παρόξυνση της ηπατίτιδας.

Οστεονέκρωση

Αν και θεωρείται ότι η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κορτικοστεροειδών, της κατανάλωσης αλκοόλ, της σοβαρής ανοσοκαταστολής, του υψηλότερου δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Στους ασθενείς πρέπει να υποδεικνύεται να αναζητούν ιατρική συμβουλή, εάν παρουσιάσουν πόνο της άρθρωσης, δυσκαμψία της άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Λιποδυστροφία

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART) έχει συσχετισθεί με την ανακατανομή του σωματικού λίπους (λιποδυστροφία) σε ασθενείς με HIV. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα αυτών των καταστάσεων είναι προς το παρόν άγνωστα. Η γνώση του μηχανισμού δράσης δεν είναι ολοκληρωμένη. Έχει διατυπωθεί υπόθεση σύνδεσης μεταξύ της σπλαχνικής λιπώματωσης και των αναστολέων πρωτεάσης (ΑΠ) και της λιποατροφίας και των NRTIs. Ένας αυξημένος κίνδυνος λιποδυστροφίας έχει συσχετισθεί με ατομικούς παράγοντες όπως η ηλικία και με παράγοντες που έχουν σχέση με φάρμακα όπως μεγαλύτερη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας (ΑΡΘ) και σχετιζόμενες μεταβολικές διαταραχές. Η κλινική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση των φυσικών σημείων της ανακατανομής λίπους. Θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το θέμα της μέτρησης, σε κατάσταση νηστείας, των λιπιδίων του ορού και της γλυκόζης του αίματος. Οι λιπιδικές διαταραχές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως αρμόζει κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά το χρόνο έναρξης της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μπορεί να εκδηλωθεί μια φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειπόμενα ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Συνήθως, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό, οι γεννηόμενες και /ή εστιακές μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις και η πνευμονία προκαλούμενη από *Pneumocystis carinii*. Οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής θα πρέπει να εκτιμώνται και να χορηγείται θεραπεία όταν είναι απαραίτητο. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Έχει δειχθεί ότι οι νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης μπορεί να προκαλέσουν *in vitro* και *in vivo* μιτοχονδριακές βλάβες ποικίλου βαθμού. Υπήρξαν αναφορές μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε αρνητικά σε HIV βρέφη, τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία), μεταβολικές διαταραχές (υπεργαλακτασαιμία, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες είναι συνήθως παροδικές. Έχουν αναφερθεί κάποιες νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι επί του παρόντος γνωστό, εάν οι νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Οποιοδήποτε παιδί, ακόμη και αν είναι HIV αρνητικό, που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσιδικούς και νουκλεοτιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, θα πρέπει να έχει κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση και να διερευνάται πλήρως για πιθανή μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε περίπτωση εμφάνισης συναφών σημείων ή συμπτωμάτων.

Μυοπάθεια και ραβδομυόλυση

Έχει αναφερθεί μυοπάθεια και ραβδομυόλυση με τη ραλτεγκραβίρη. Το DUTREBIS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που είχαν μυοπάθεια ή ραβδομυόλυση στο παρελθόν ή έχουν οποιαδήποτε συμβάματα που προδιαθέτουν, συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το DUTREBIS δεν θα πρέπει να λαμβάνεται με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη, ραλτεγκραβίρη ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισταβίνη.

Ο συνδυασμός της λαμβουδίνης με την κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με αντιόξινα αργιλίου και μαγνησίου οδήγησε σε μειωμένα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Συγχορήγηση του DUTREBIS με αντιόξινα αργιλίου και/ή μαγνησίου δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Το DUTREBIS δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με ριφαμπικίνη λόγω των μειωμένων συγκεντρώσεων της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Η επίδραση στην αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης είναι άγνωστη. Εάν η χορήγηση της ριφαμπικίνης δεν μπορεί να αποφευχθεί, το DUTREBIS μπορεί να αλλαχθεί με ένα σχήμα των μεμονωμένων συστατικών (λαμβουδίνη και ραλτεγκραβίρη). Παρακαλείστε να αναφερθείτε στην ΠΧΠ των μεμονωμένων συστατικών του DUTREBIS για οδηγίες σχετικά με την δοσολογία.

Επιπρόσθετα, χρειάζεται προσοχή κατά την συγχορήγηση του DUTREBIS με άλλους ισχυρούς επαγωγείς της γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσης της διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) 1A1.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές, δυνητικά απειλητικές για τη ζωή καθώς και μοιραίες δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ραλτεγκραβίρη, στις περισσότερες περιπτώσεις ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με αυτές τις αντιδράσεις. Αυτές περιλαμβάνουν περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν επίσης αναφερθεί και χαρακτηρίζονται από εξάνθημα, ιδιοσυγκρασιακά ευρήματα και μερικές φορές δυσλειτουργία οργάνων περιλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας. Διακόψτε το DUTREBIS και άλλους ύποπτους παράγοντες αμέσως μόλις παρουσιαστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας (που περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα που συνοδεύεται από πυρετό, γενικό αίσθημα κακουχίας, κόπωση, πόνους στους μύες ή στις αρθρώσεις, φλύκταινες, στοματικές αλλοιώσεις, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, αγγειοοίδημα). Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της κλινικής κατάστασης περιλαμβανομένων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών και έναρξη της κατάλληλης θεραπείας. Καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας του DUTREBIS ή άλλων ύποπτων παραγόντων μετά την εμφάνιση του σοβαρού εξανθήματος μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αντίδραση.

Εξάνθημα

Παρουσιάστηκε εξάνθημα πολύ συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη + δαρουναβίρη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη ή δαρουναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη (βλ. παράγραφο 4.8).

Λακτόζη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία DUTREBIS περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα όπως δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καθώς το DUTREBIS περιέχει λαμβουδίνη και ραλτεγκραβίρη, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις, οι οποίες έχουν ταυτοποιηθεί με αυτούς τους παράγοντες μεμονωμένα, μπορούν να εμφανιστούν με το DUTREBIS. Μελέτες αλληλεπιδράσεων με αυτούς τους παράγοντες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Ο μεταβολισμός της λαμβουδίνης δεν εμπλέκει το σύστημα CYP3A, καθιστώντας μη πιθανές τις αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από αυτό το σύστημα (π.χ. ΑΠ).

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη δεν είναι υπόστρωμα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP), δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A, δεν επάγει το CYP3A4 και δεν αναστέλλει τη μεταφορά μέσω της P-γλυκοπρωτεΐνης. Βάσει αυτών των δεδομένων, η ραλτεγκραβίρη δεν αναμένεται να έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή της P-γλυκοπρωτεΐνης.

Η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως με ενεργό νεφρική έκκριση μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς. Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ιδιαίτερα όταν η κύρια οδός αποβολής είναι η ενεργός νεφρική έκκριση μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς, π.χ. τριμεθοπρίμη. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη) αποβάλλονται μερικώς μόνο με αυτό το μηχανισμό και έχουν δείξει ότι δεν αλληλεπιδρούν με τη λαμβουδίνη. Οι νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) (π.χ. διδανοσίνη, ζιδοβουδίνη) δεν αποβάλλονται με αυτό τον μηχανισμό και είναι απίθανο να αλληλεπιδρούν με τη λαμβουδίνη.

Βάσει των *in vitro* και *in vivo* μελετών, η ραλτεγκραβίρη απομακρύνεται κυρίως μεταβολιζόμενη δια της οδού γλυκουρονιδίωσης μέσω του UGT1A1.

Αν και μελέτες *in vitro* υπέδειξαν ότι η ραλτεγκραβίρη δεν είναι αναστολέας των UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφερασών (UGTs) 1A1 και 2B7, από μία κλινική μελέτη υποστηρίζεται ότι μπορεί να παρουσιασθεί μερική αναστολή της UGT1A1 *in vivo*, βάσει των επιδράσεων που παρατηρήθηκαν με την γλυκουρονιδίωση της χολερυθρίνης. Ωστόσο, το μέγεθος της επίδρασης φαίνεται να είναι απίθανο να οδηγήσει σε κλινικά σημαντικές φαρμάκου-φαρμάκου αλληλεπιδράσεις.

Παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης τόσο ανάμεσα σε διαφορετικούς ασθενείς όσο και για κάθε ένα συγκεκριμένο ασθενή. Οι πληροφορίες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων που ακολουθούν βασίζονται σε γεωμετρικές μέσες τιμές. Η επίδραση για ένα συγκεκριμένο ασθενή δεν μπορεί να προβλεφθεί επακριβώς.

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων, με DUTREBIS και ετραβιρίνη, δεν υπήρξε καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκων μεταξύ της ραλτεγκραβίρης και της ετραβιρίνης, σε σχέση με την ραλτεγκραβίρη. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας όταν αυτοί οι παράγοντες δίνονται ταυτόχρονα.

Η χορήγηση 160 mg/800 mg τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης, έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση 40 % στην έκθεση σε λαμβουδίνη λόγω του συστατικού τριμεθοπρίμη. Το συστατικό σουλφαμεθοξαζόλη δεν αλληλεπιδρά. Ωστόσο, δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας του DUTREBIS, εκτός εάν ο ασθενής έχει νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η λαμβουδίνη δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της τριμεθοπρίμης ή της σουλφαμεθοξαζόλης. Όταν δικαιολογείται ταυτόχρονη χορήγηση του DUTREBIS, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά. Η συγχρήγηση του DUTREBIS με υψηλές δόσεις κοτριμοξαζόλης για τη θεραπεία πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* (PCP) και τοξοπλάσμωσης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Μία μέτρια αύξηση παρατηρήθηκε στη C_{max} (28 %) για τη ζιδοβουδίνη, όταν χορηγήθηκε με λαμβουδίνη, ωστόσο η συνολική έκθεση (AUC) δεν μεταβάλλεται σημαντικά. Η ζιδοβουδίνη δεν έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης (βλ. παράγραφ 5.2).

In vitro η λαμβουδίνη αναστέλλει την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση της κλαδριβίνης που οδηγεί σε δυνητικό κίνδυνο απώλειας της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης σε περίπτωση συνδυασμού στην κλινική πράξη. Ορισμένα κλινικά ευρήματα υποστηρίζουν επίσης μία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ λαμβουδίνης και κλαδριβίνης. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση του DUTREBIS με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων, η ραλτεγκραβίρη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ετραβιρίνης, του μαγανίρος, της τενοφοβίρης, των ορμονικών αντισυλληπτικών, της μεθαδόνης, της μιδαζολάμης ή της μποσεπρεβίρης.

Σε ορισμένες μελέτες, η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με δαρουναβίρη είχε ως αποτέλεσμα μια μέτρια μείωση στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. Ο μηχανισμός για αυτή την επίδραση είναι άγνωστος. Ωστόσο, η επίδραση της ραλτεγκραβίρης στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα, δεν εμφανίζεται να είναι κλινικά σημαντική.

Το DUTREBIS δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ριφαμπικίνη. Η ριφαμπικίνη μειώνει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, ενώ η επίπτωση στην αποτελεσματικότητα της ραλτεγκραβίρης είναι άγνωστη. Ωστόσο, εάν η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη είναι αναπόφευκτη, θα πρέπει να γίνει αλλαγή του DUTREBIS σε ένα σχήμα των μεμονωμένων συστατικών (λαμιβουδίνη και ραλτεγκραβίρη). Παρακαλείστε να αναφερθείτε στην ΠΧΠ των μεμονωμένων συστατικών του DUTREBIS για οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία. Δεδομένου ότι η ραλτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του UGT1A1, χρειάζεται προσοχή κατά την συγχορήγηση του DUTREBIS με άλλους ισχυρούς επαγωγείς του UGT1A1. Η επίδραση άλλων ισχυρών επαγωγών σε ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα, όπως η φαινυτοΐνη και η φαινοβαρβιτάλη, στην UGT1A1 είναι άγνωστη. Λιγότερο ισχυροί επαγωγείς (π.χ. εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, ετραβιρίνη, ριφαμπουτίνη, γλυκοκορτικοειδή, υπερικό (St. John's wort), πιογλιταζόνη) μπορεί να χρησιμοποιηθούν με το DUTREBIS.

Η συγχορήγηση του DUTREBIS με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι είναι ισχυροί αναστολείς του UGT1A1 (π.χ. αταζαναβίρη) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Λιγότερο ισχυροί αναστολείς του UGT1A1 (π.χ. ινδοναβίρη, σακουϊναβίρη) μπορεί επίσης να αυξήσουν τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με την αταζαναβίρη. Επιπρόσθετα, η τενοφοβίρη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, ωστόσο ο μηχανισμός αυτής της επίδρασης είναι άγνωστος (βλ. Πίνακα 1). Από τις κλινικές μελέτες, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών χρησιμοποίησε αταζαναβίρη και/ή τενοφοβίρη, δύο παράγοντες που οδηγούν σε αυξήσεις των επιπέδων της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα, στα βελτιστοποιημένα βασικά δοσολογικά σχήματα. Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αταζαναβίρη και/ή τενοφοβίρη ήταν γενικά παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας των ασθενών στους οποίους δεν χορηγήθηκαν αυτοί οι παράγοντες. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας του DUTREBIS.

Η συγχορήγηση του DUTREBIS με αντιόξινα που περιέχουν δισθενή κατίοντα μετάλλων μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της ραλτεγκραβίρης μέσω της χηλώσης, με αποτέλεσμα μια μείωση των επιπέδων της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η λήψη ενός αντιόξινου αργιλίου και μαγνησίου εντός 6 ωρών από την χορήγηση της ραλτεγκραβίρης μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Επομένως, η συγχορήγηση του DUTREBIS με αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και/ή μαγνήσιο δεν συνιστάται. Η συγχορήγηση της ραλτεγκραβίρης με ένα αντιόξινο ασβεστίου ανθρακικού μείωσε τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Ωστόσο, αυτή η αλληλεπίδραση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Επομένως, όταν το DUTREBIS συγχορηγείται με αντιόξινα που περιέχουν ασβέστιο ανθρακικό, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Η συγχορήγηση του DUTREBIS με άλλους παράγοντες που αυξάνουν το γαστρικό pH (π.χ., ομεπραζόλη και φαμοτιδίνη) μπορεί να αυξήσουν το ποσοστό απορρόφησης της ραλτεγκραβίρης και να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα (βλ. Πίνακα 1). Τα προφίλ ασφάλειας στην υποομάδα των ασθενών στη Φάση III των μελετών, οι οποίοι λάμβαναν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστές H₂ ήταν συγκρίσιμα με εκείνα όσων δεν λάμβαναν αυτά τα αντιόξινα. Συνεπώς δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας του DUTREBIS με τη χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστών H₂.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών του DUTREBIS και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον παρακάτω Πίνακα 1.

Πίνακας 1
Φαρμακοκινητικά Δεδομένα Αλληλεπίδρασης μεταξύ των Μεμονωμένων Συστατικών του DUTREBIS και Άλλων Φαρμακευτικών Προϊόντων

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση με DUTREBIS
ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΑ		
<i>Αναστολείς Πρωτεασών (AIP)</i>		
αταζαναβίρη /ριτοναβίρη /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 41 % ραλτεγκραβίρη C _{12hr} ↑ 77 % ραλτεγκραβίρη C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1 αναστολή)	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του DUTREBIS. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του DUTREBIS.
αταζαναβίρη /ριτοναβίρη /λαμβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	
τιπραναβίρη /ριτοναβίρη /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 24 % ραλτεγκραβίρη C _{12hr} ↓ 55 % ραλτεγκραβίρη C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1 επαγωγή)	
τιπραναβίρη /ριτοναβίρη /λαμβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	
<i>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)</i>		
εφαβιρένζη /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Απαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 36 % ραλτεγκραβίρη C _{12hr} ↓ 21 % ραλτεγκραβίρη C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1 επαγωγή)	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του DUTREBIS.
εφαβιρένζη /λαμβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	
ετραβιρίνη /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 10 % ραλτεγκραβίρη C _{12hr} ↓ 34 % ραλτεγκραβίρη C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 επαγωγή) ετραβιρίνη AUC ↑ 10 % ετραβιρίνη C _{12hr} ↑ 17 % ετραβιρίνη C _{max} ↑ 4 %	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του DUTREBIS ή της ετραβιρίνης.
ετραβιρίνη /DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg λαμβουδίνη/300 mg ραλτεγκραβίρη)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 8 % ραλτεγκραβίρη C _{max} ↑ 20 % ραλτεγκραβίρη C _{12hr} ↓ 14 %	

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση με DUTREBIS
Νουκλεο-σιδικοί/-τιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)		
εμτρισιταβίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση φαρμάκου- φαρμάκου (DDI)	Το DUTREBIS δεν συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη, γιατί τόσο η λαμβουδίνη (στο DUTREBIS) όσο και η εμτρισιταβίνη είναι ανάλογα της κυτιδίνης (δηλ. υπάρχει κίνδυνος για ενδοκυττάριας αλληλεπιδράσεις, (βλ. παράγραφο 4.4))
τενοφοβίρη /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 49 % ραλτεγκραβίρη C _{12hr} ↑ 3 % ραλτεγκραβίρη C _{max} ↑ 64 % (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος) τενοφοβίρη AUC ↓ 10 % τενοφοβίρη C _{24hr} ↓ 13 % τενοφοβίρη C _{max} ↓ 23 %	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του DUTREBIS ή της φουμαρικής δισοπροξίλης της τενοφοβίρης.
τενοφοβίρη /λαμβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	
ζιδοβουδίνη /λαμβουδίνη	λαμβουδίνη PK ↔ ζιδοβουδίνη C _{max} ↑ 28 % ζιδοβουδίνη AUC ↔	
ζιδοβουδίνη /ραλτεγκραβίρη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	Ταυτόχρονη χρήση του DUTREBIS με κλαδριβίνη δεν συνιστάται.
κλαδριβίνη /ραλτεγκραβίρη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	
κλαδριβίνη /λαμβουδίνη	Πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της λαμβουδίνης και της κλαδριβίνης λόγω της αναστολής της ενδοκυττάριας φωσφορυλίωσης της κλαδριβίνης από τη λαμβουδίνη.	
Αναστολείς CCR5		
maraviroc /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 37 % ραλτεγκραβίρη C _{12hr} ↓ 28 % ραλτεγκραβίρη C _{max} ↓ 33 % (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος) maraviroc AUC ↓ 14 % maraviroc C _{12hr} ↓ 10 % maraviroc C _{max} ↓ 21 %	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του DUTREBIS ή του maraviroc.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση με DUTREBIS
maraviroc /λαμβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	
ΑΝΤΙΪΙΚΑ HCV		
NS3/4A αναστολείς πρωτεασών (ΑΠ)		
μποσεπρεβίρη /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Άπαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 4 % ραλτεγκραβίρη C _{12hr} ↓ 25 % ραλτεγκραβίρη C _{max} ↑ 11 % μποσεπρεβίρη AUC ↓ 2 % μποσεπρεβίρη C _{8hr} ↓ 26 % μποσεπρεβίρη C _{max} ↓ 4 % (μηχανισμός αλληλεπίδρασης άγνωστος)	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του DUTREBIS ή της μποσεπρεβίρης.
μποσεπρεβίρη /λαμβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	
ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ		
Αντιμυκοβακτηριακά		
ριφαμπικίνη /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Άπαξ Χορήγηση)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 40 % ραλτεγκραβίρη C _{12hr} ↓ 61 % ραλτεγκραβίρη C _{max} ↓ 33 % (UGT1A1 επαγωγή)	Συγχορήγηση ριφαμπικίνης με DUTREBIS δεν συνιστάται. Εάν η συγχορήγηση με τη ροφαμπικίνη είναι αναπόφευκτη, μπορεί να γίνει αλλαγή του DUTREBIS με ένα σχήμα των μεμονωμένων συστατικών (λαμβουδίνη και ραλτεγκραβίρη). Παρακαλείστε να αναφερθείτε στην ΠΧΠ των μεμονωμένων συστατικών του DUTREBIS για οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.4).
ριφαμπικίνη /λαμβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	
τριμεθοπρίμη /σουλφαμεθοξαζόλη /ραλτεγκραβίρη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας του DUTREBIS ή της τριμεθοπρίμης /σουλφαμεθοξαζόλης, εκτός εάν ο ασθενής έχει νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Συγχορήγηση του DUTREBIS με υψηλές δόσεις κοτριμοξαζόλης για τη θεραπεία πνευμονίας από Pneumocystis carinii (PCP) και τοξοπλάσμωσης θα πρέπει να αποφεύγεται.
τριμεθοπρίμη /σουλφαμεθοξαζόλη /λαμβουδίνη	λαμβουδίνη AUC ↑ 40 % τριμεθοπρίμη PK ↔ σουλφαμεθοξαζόλη PK ↔	

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση με DUTREBIS
ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
μιδαζολάμη /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	μιδαζολάμη AUC ↓ 8 % μιδαζολάμη C _{max} ↑ 3 %	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας του DUTREBIS ή της μιδαζολάμης.
μιδαζολάμη /λαμβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη δεν είναι επαγωγέας ή αναστολέας του CYP3A4, και για αυτό η ραλτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει την φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4.
ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ ΚΑΤΙΟΝΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ		
αντιόξινο αργιλίου υδροξειδίου και μαγνησίου υδροξειδίου /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 49 % ραλτεγκραβίρη C_{12 hr} ↓ 63 % ραλτεγκραβίρη C_{max} ↓ 44 % <u>2 ώρες πριν τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 51 % ραλτεγκραβίρη C_{12 hr} ↓ 56 % ραλτεγκραβίρη C_{max} ↓ 51 % <u>2 ώρες μετά τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 30 % ραλτεγκραβίρη C_{12 hr} ↓ 57 % ραλτεγκραβίρη C_{max} ↓ 24 % <u>6 ώρες πριν τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 13 % ραλτεγκραβίρη C_{12 hr} ↓ 50 % ραλτεγκραβίρη C_{max} ↓ 10 % <u>6 ώρες μετά τη ραλτεγκραβίρη</u> ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 11 % ραλτεγκραβίρη C_{12 hr} ↓ 49 % ραλτεγκραβίρη C_{max} ↓ 10 % (χηλίωση των κατιόντων των μετάλλων)	Τα αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και μαγνήσιο μειώνουν τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση του DUTREBIS με αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και/ή μαγνήσιο δεν συνιστάται.
αντιόξινο αργιλίου υδροξειδίου και μαγνησίου υδροξειδίου /λαμβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική περιοχή	Αλληλεπίδραση (μηχανισμός, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις αναφορικά με τη συγχορήγηση με DUTREBIS
αντιόξινο ασβεστίου ανθρακικό /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↓ 55 % ραλτεγκραβίρη C _{12 hr} ↓ 32 % ραλτεγκραβίρη C _{max} ↓ 52 % (χηλίωση των κατιόντων των μετάλλων)	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του DUTREBIS.
αντιόξινο ασβεστίου ανθρακικό /λαμβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	
ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ Η2 ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ		
ομεπραζόλη /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 37 % ραλτεγκραβίρη C _{12 hr} ↑ 24 % ραλτεγκραβίρη C _{max} ↑ 51 % (αυξημένη διαλυτότητα)	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του DUTREBIS.
ομεπραζόλη /λαμβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	
φαμοτιδίνη /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 44 % ραλτεγκραβίρη C _{12 hr} ↑ 6 % ραλτεγκραβίρη C _{max} ↑ 60 % (αυξημένη διαλυτότητα)	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του DUTREBIS.
φαμοτιδίνη /λαμβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	
ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Αιθινυλοιστραδιόλη Νορελγεστρομίνη /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	Αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 2 % Αιθινυλοιστραδιόλη C _{max} ↑ 6 % Νορελγεστρομίνη AUC ↑ 14 % Νορελγεστρομίνη C _{max} ↑ 29 %	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του DUTREBIS ή των ορμονικών αντισυλληπτικών (με βάση τα οιστρογόνα και/ή την προγεστερόνη).
Αιθινυλοιστραδιόλη Νορελγεστρομίνη /λαμβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	
ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
μεθαδόνη /ραλτεγκραβίρη (ραλτεγκραβίρη 400 mg Δύο Φορές Ημερησίως)	μεθαδόνη AUC ↔ μεθαδόνη C _{max} ↔	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του DUTREBIS ή της μεθαδόνης.
μεθαδόνη /λαμβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Το DUTREBIS δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της ραλτεγκραβίρης σε έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε λαμβουδίνη (σε περισσότερες από 1.000 εκβάσεις έκθεσης) δεν υπέδειξε τοξικότητα που οδηγεί σε μορφολογική ανωμαλία. Μελέτες με ραλτεγκραβίρη σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί και από ηπατίτιδα, στις οποίες χορηγείται DUTREBIS και στη συνέχεια μένουν έγκυες, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα επανεμφάνισης της ηπατίτιδας κατά τη διακοπή της θεραπείας με DUTREBIS.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Οι νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης έχουν δείξει *in vitro* και *in vivo* ότι προκαλούν ποικίλου βαθμού βλάβη των μιτοχονδρίων. Υπήρξαν αναφορές μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε βρέφη που εκτέθηκαν ενδομήτρια και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Μητρικό Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκή Θεραπεία

Για την παρακολούθηση των εκβάσεων σε μητέρα και έμβryo ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε ακουσώς DUTREBIS κατά την διάρκεια της κύησης, έχει δημιουργηθεί ένα Μητρικό Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκή Θεραπεία. Συστήνεται στους ιατρούς να καταγράφουν τις ασθενείς σε αυτό το μητρώο.

Ως γενικός κανόνας στην απόφαση της χρήσης αντιρετροϊκών παραγόντων στη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια στη μείωση του κινδύνου της κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογέννητο, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο στοιχεία από τα ζώα όσο και από την κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες ώστε να χαρακτηριστεί η ασφάλεια στο έμβryo.

Θηλασμός

Δεν συνιστάται ο θηλασμός για όσο διάστημα λαμβάνεται το DUTREBIS. Ως γενικός κανόνας, συνιστάται μητέρες που έχουν μολυνθεί με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα μωρά τους ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η λαμβουδίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε παρόμοιες συγκεντρώσεις με εκείνες του ορού.

Δεν είναι γνωστό εάν η ραλτεγκραβίρη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, η ραλτεγκραβίρη εκκρίνεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν. Στους αρουραίους, σε μητρική δόση των 600 mg/kg/ημέρα, οι μέσες συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας στο γάλα ήταν περίπου 3 φορές μεγαλύτερες από ό,τι στο πλάσμα της μητέρας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με την επίδραση του DUTREBIS στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων σε δόσεις ραλτεγκραβίρης έως 600 mg/kg/ημερησίως, οι οποίες είχαν σαν αποτέλεσμα 3 φορές μεγαλύτερη έκθεση από την συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Έχει αναφερθεί ζάλη σε ορισμένους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη. Η ζάλη μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα ορισμένων ασθενών να οδηγούν και να χειρίζονται μηχανές (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς ειδικά με το DUTREBIS. Το προφίλ ασφάλειας του DUTREBIS βασίζεται σε δεδομένα ασφάλειας από τα μεμονωμένα συστατικά του DUTREBIS (λαμβιβουδίνη και ραλτεγκραβίρη).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη λαμβιβουδίνη είναι κεφαλαλγία, ναυτία, αίσθημα κακουχίας, κόπωση, ρινικά σημεία και συμπτώματα, διάρροια και βήχας. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραλτεγκραβίρη είναι κεφαλαλγία και ναυτία.

Περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης, ορισμένες φορές μοιραίες, που συνήθως συνδέονται με σοβαρή ηπατομεγαλία και ηπατική στεάτωση έχουν αναφερθεί με τη χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφέρθηκαν καρκίνοι σε ασθενείς που ήδη είχαν λάβει θεραπεία και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία και ξεκίνησαν θεραπεία με ραλτεγκραβίρη σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Οι τύποι και τα ποσοστά των συγκεκριμένων καρκίνων ήταν οι αναμενόμενοι σε ένα πληθυσμό με υψηλό βαθμό ανοσοανεπάρκειας. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε αυτές τις μελέτες ήταν παρόμοιος στις ομάδες που λάμβαναν ραλτεγκραβίρη και στις ομάδες που λάμβαναν συγκριτικούς παράγοντες.

Παρατηρήθηκαν εργαστηριακές ανωμαλίες Βαθμού 2-4 όσον αφορά την κρεατινική κίνηση σε ασθενείς που έλαβαν ραλτεγκραβίρη. Έχουν αναφερθεί μυοπάθεια και ραβδομυόλυση. Το DUTREBIS πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που είχαν μυοπάθεια ή ραβδομυόλυση στο παρελθόν ή οποιαδήποτε προδιάθεση για αυτές τις καταστάσεις συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με αυτές (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετισθεί με την ανακατανομή του σωματικού λίπους (λιποδυστροφία) σε ασθενείς με HIV περιλαμβανομένης της απώλειας περιφερικού λίπους και υποδόριου λίπους του προσώπου, αύξηση του ενδοκοιλιακού και σπλαχνικού λίπους, υπερτροφία του μαστού και συσσώρευση οπισθοαυχνικού λίπους (βοοειδής αυχέννας).

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετισθεί με μεταβολικές ανωμαλίες όπως υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία και υπεργαλακτασαιμία (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε HIV-οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειπόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά την επανενεργοποίηση του ανοσοποιητικού. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας της νόσου HIV με λαμβιβουδίνη και/ή ραλτεγκραβίρη (μόνη ή σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ελήφθησαν από κλινικές μελέτες καθώς και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου καταγράφονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα, κατηγορία και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Λαμβουδίνη και/ή Ραλτεγκραβίρη (μόνη ή σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία (ΑΡΘ))*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	όχι συχνές	έρπης των γεννητικών οργάνων, θυλακίτιδα, γαστρεντερίτιδα, έρπης απλός, λοίμωξη από ερπητοϊό, έρπης ζωστήρας, γρίπη, απόστημα του λεμφαδένα, μολυσματική τέρμινθος, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	όχι συχνές	θήλωμα του δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	όχι συχνές	σιδηροπενική αναιμία, άλγος λεμφαδένων, λεμφαδενοπάθεια, ουδετεροπενία και αναιμία (περιστασιακά σοβαρές και οι δύο), θρομβοπενία
	πολύ σπάνιες	αμιγής απλασία ερυθροκυττάρων
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	όχι συχνές	σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης, υπερευαισθησία σε φάρμακο, υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	συχνές	μειωμένη όρεξη
	όχι συχνές	καχεξία, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερφαγία, αυξημένη όρεξη, πολυδιψία, διαταραχή του σωματικού λίπους
Ψυχιατρικές διαταραχές	συχνές	μη φυσιολογικά όνειρα, αϋπνία, εφιάλτης, μη φυσιολογική συμπεριφορά, κατάθλιψη
	όχι συχνές	ψυχική διαταραχή, απόπειρα αυτοκτονίας, άγχος, συγχυτική κατάσταση, καταθλιπτική διάθεση, μείζων κατάθλιψη, αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου, μεταβολή διάθεσης, κρίση πανικού, διαταραχή ύπνου, ιδεασμός αυτοκτονίας, αυτοκτονική συμπεριφορά (ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό ψυχιατρικής ασθένειας)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	συχνές	ζάλη, κεφαλαλγία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα
	όχι συχνές	αμνησία, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, νοητική διαταραχή, διαταραχή στην προσοχή, ζάλη θέσης, δυσγευσία, υπερβολικός ύπνος, υπαισθησία, λήθαργος, επηρεασμένη μνήμη, ημικρανία, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, υπνηλία, κεφαλαλγία από τάση, τρόμος, κακής ποιότητας ύπνος
Οφθαλμικές διαταραχές	όχι συχνές	διαταραχή της όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	συχνές	ίλιγγος
	όχι συχνές	εμβοές

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Λαμβουδίνη και/ή Ραλτεγκραβίρη (μόνη ή σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία (ΑΡΘ))*
Καρδιακές διαταραχές	όχι συχνές	αίσθημα παλμών, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κοιλιακές έκτακτες συστολές
Αγγειακές διαταραχές	όχι συχνές	έξαψη, υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	συχνές	βήχας, ρινική συμφόρηση
	όχι συχνές	δυσφωνία, επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	συχνές	διάταση της κοιλίας, διάρροια, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος ή κράμπες
	όχι συχνές	γαστρίτιδα, κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή ευαισθησία, ορθοπρωκτική δυσφορία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, επιγαστρική δυσφορία, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, ερυγή, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ουλίτιδα, γλωσσίτιδα, οδυνοφαγία, παγκρεατίτιδα, πεπτικό έλκος, αιμορραγία του ορθού
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	όχι συχνές	ηπατίτιδα, ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα αλκοολική, ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές	εξάνθημα, αλωπεκία
	όχι συχνές	ακμή, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ξηροδερμία, ερύθημα, απίσχυση προσώπου, υπερίδρωση, λιποατροφία, λιποδυστροφία επίκτητη, λιποϋπερτροφία, νυκτερινοί ιδρώτες, κνήφη, κνησμός, κνησμός γενικευμένος, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα κνησμών, βλάβη δέρματος, ινίδωση, ξηροδερμία, Σύνδρομο Stevens Johnson, σχετιζόμενο με φάρμακο Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS)
	σπάνιες	αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	συχνές	αρθραλγία, μυϊκές διαταραχές
	όχι συχνές	αρθρίτιδα, οσφυαλγία, λαγόνιο άλγος, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία, αυχεναλγία, οστεοπενία, πόνος των άκρων, τενοντίτιδα, ραβδομύωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	όχι συχνές	νεφρική ανεπάρκεια, νεφρίτιδα, νεφρολιθίαση, νυκτουρία, κύστη νεφρού, νεφρική δυσλειτουργία, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία, γυναιкомаστία, συμπτώματα εμμηνόπαυσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	συχνές	εξασθένιση, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, πυρετός
	όχι συχνές	θωρακική δυσφορία, ρίγη, οίδημα προσώπου, λιπώδης ιστός αυξημένος, αίσθημα εκνευρισμού, υπογνάθια μάζα, οίδημα περιφερικό, άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις	συχνές	άτυπα λεμφοκύτταρα, αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT), τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα, λιπάση αυξημένη, αυξημένη παγκρεατική αμυλάση στο αίμα

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Λαμβουδίνη και/ή Ραλτεγκραβίρη (μόνη ή σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία (ΑΡΘ))*
	όχι συχνές	μειωμένος απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, μειωμένη λευκοματίνη του αίματος, αυξημένη αμυλάση του αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος, αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση, αυξημένη γλυκόζη αίματος νηστείας, παρουσία γλυκόζης στα ούρα, αυξημένη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, αυξημένη Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση, αυξημένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, παρουσία ερυθροκυττάρων στα ούρα, αυξημένη περίμετρος μέσης, αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	όχι συχνές	τυχαία υπερδοσολογία
*Τα δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών συλλέχθηκαν με βάση κάθε μεμονωμένο συστατικό του DUTREBIS.		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Για κάθε μία από τις ακόλουθες κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη ραλτεγκραβίρη, υπήρξε τουλάχιστον μία σοβαρή εμφάνιση: έρπη των γεννητικών οργάνων, αναιμία, συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, κατάθλιψη, ψυχικής διαταραχής, απόπειρας αυτοκτονίας, γαστρίτιδας, ηπατίτιδας, νεφρικής ανεπάρκειας, τυχαίας υπερδοσολογίας.

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με ραλτεγκραβίρη, εξάνθημα, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε πιο συχνά με δοσολογικά σχήματα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη και δαρουναβίρη σε σύγκριση με εκείνα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη ή δαρουναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη. Εξάνθημα, το οποίο θεωρήθηκε από τον ερευνητή ως σχετιζόμενο με το φάρμακο, παρουσιάστηκε σε παρόμοια ποσοστά. Τα ποσοστά του εξανθήματος που αποδίδονται στην έκθεση (κάθε αιτιολογίας) ήταν 10,9, 4,2 και 3,8 ανά 100 ασθενείς-έτη, αντιστοίχως, και για το εξάνθημα που σχετίζεται με το φάρμακο ήταν 2,4, 1,1, και 2,3 ανά 100 ασθενείς-έτη αντιστοίχως. Τα εξανθήματα που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες ήταν ήπια έως μέτρια στη σοβαρότητα και δεν οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με συν-λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή της ηπατίτιδας C

Σε μελέτες φάσης III με ραλτεγκραβίρη, ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία (N = 114/699 ή 16 %, HBV=6 %, HCV=9 %, HBV+HCV=1 %) και ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία (N = 34/563 ή 6 %, HBV=4 %, HCV=2 %, HBV+HCV=0,2 %) με χρόνια (αλλά όχι οξεία) ενεργό ηπατίτιδα B και/ή συν-λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C επιτράπηκε να ενταχθούν εφόσον οι αρχικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας δεν υπερέβαιναν κατά 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Γενικά το προφίλ ασφαλείας της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή ηπατίτιδας C ήταν παρόμοιο με αυτό των ασθενών χωρίς συν-λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή ηπατίτιδας C, αν και τα ποσοστά ανωμαλιών των AST και ALT ήταν κατά τι υψηλότερα στην υποομάδα με ηπατίτιδα B και/ή συν-λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C και για τις δύο ομάδες θεραπείας. Στις 96-εβδομάδες στους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία, εργαστηριακές ανωμαλίες Βαθμού 2 ή άνω που αντιπροσωπεύουν έναν βαθμό επιδείνωσης από την αρχική τιμή των AST, ALT ή της ολικής χολερυθρίνης συνέβησαν στο 29 %, 34 % και 13 % αντίστοιχα των ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη και είχαν συν-λοίμωξη, σε σύγκριση με το 11 %, 10 % και 9 % όλων των άλλων ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη. Στις 240-εβδομάδες στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία, εργαστηριακές ανωμαλίες Βαθμού 2 ή άνω που αντιπροσωπεύουν έναν βαθμό επιδείνωσης από την αρχική τιμή των AST, ALT ή της ολικής χολερυθρίνης συνέβησαν στο 22 %, 44 % και 17 % αντίστοιχα των ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη και είχαν συν-λοίμωξη, σε σύγκριση με το 13 %, 13 % και 5 % όλων των άλλων ασθενών που έλαβαν ραλτεγκραβίρη.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτοποιήθηκαν μέσω παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία της ραλτεγκραβίρης: θρομβοπενία, ιδεασμός αυτοκτονίας, αυτοκτονική συμπεριφορά (ιδιαίτερα σε ασθενείς με προ-υπάρχον ιστορικό ψυχιατρικής ασθένειας), ηπατική ανεπάρκεια, σύνδρομο Stevens Johnson, σχετιζόμενο με φάρμακο Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS), ραβδομυόλυση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το DUTREBIS δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών ή σε ασθενείς με βάρος λιγότερο από 30 kg λόγω των δοσολογικών απαιτήσεων με βάση το βάρος σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ραλτεγκραβίρη έχει μελετηθεί σε 126 παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως 18 ετών με λοίμωξη HIV-1, που είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία, σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες στη μελέτη IMPAACT P1066 (βλ. παράγραφους 5.1 και 5.2). Από τους 126 ασθενείς, οι 96 έλαβαν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης.

Σε αυτά τα 96 παιδιά και εφήβους, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με το φάρμακο ανεπιθύμητων ενεργειών μέχρι την Εβδομάδα 48 ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Ένας ασθενής παρουσίασε σχετιζόμενες με το φάρμακο κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, μη φυσιολογική συμπεριφορά και αύπνια. Ένας ασθενής εμφάνισε σχετιζόμενο με το φάρμακο σοβαρό αλλεργικό εξάνθημα Βαθμού 2.

Ένας ασθενής παρουσίασε σχετιζόμενες με το φάρμακο εργαστηριακές ανωμαλίες Βαθμού 4 στην AST και Βαθμού 3 στην ALT, οι οποίες θεωρήθηκαν σοβαρές.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η χορήγηση πολύ υψηλών επιπέδων δόσης λαμβουδίνης σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε ζώα δεν είχε σαν αποτέλεσμα την πρόκληση τοξικότητας σε κάποιο όργανο. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα όσον αφορά τις επιπτώσεις κατάποσης οξείας υπερδοσολογίας σε ανθρώπους. Δεν έχουν αναφερθεί θάνατοι και οι ασθενείς ανάρρωσαν. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί σημεία ή συμπτώματα μετά από υπερδοσολογία.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι λογικό να εφαρμοσθούν τα πρότυπα υποστηρικτικά μέτρα, π.χ. απομάκρυνση του μη απορροφηθέντος υλικού από την γαστρεντερική οδό, εφαρμογή κλινικής παρακολούθησης (συμπεριλαμβανομένης της λήψης ηλεκτροκαρδιογραφήματος), και εφαρμογή υποστηρικτικής θεραπείας εάν απαιτείται.

Δεδομένου ότι η λαμβουδίνη αποκαθαίρεται με αιμοδιύλιση, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί συνεχής αιμοδιύλιση για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας, αν και δεν έχει μελετηθεί.

Δεν είναι διαθέσιμη συγκεκριμένη πληροφόρηση για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με ραλτεγκραβίρη.

Πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι η ραλτεγκραβίρη διατίθεται για κλινική χρήση ως καλιούχο άλας. Ο βαθμός στον οποίο η ραλτεγκραβίρη αποκαθαίρεται με αιμοδιύλιση είναι άγνωστος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χρήση, αντιικά για θεραπεία των HIV λοιμώξεων, συνδυασμοί, Κωδικός ATC: J05AR15

Μηχανισμός δράσης

Η λαμβουδίνη είναι ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI), ο οποίος έχει δράση έναντι του ιού ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV).

Η ραλτεγκραβίρη είναι ένας αναστολέας της ιντεγκράσης η οποία μεταφέρει την αλυσίδα DNA του Ιού Ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV-1).

Αντιϊκή δράση *in vitro*

Τα *in vitro* δεδομένα τείνουν να υποδείξουν ότι η συνέχιση της λαμβουδίνης σε αντιρετροϊκό σχήμα, παρά την ανάπτυξη της μετάλλαξης M184V, μπορεί να παρέχει υπολειπόμενη αντιρετροϊκή δράση (πιθανώς μέσω εξασθένησης της ιϊκής λειτουργικότητας). Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η ραλτεγκραβίρη, σε συγκεντρώσεις 31 ± 20 nM, οδήγησε σε 95 % αναστολή (IC_{95}) της HIV-1 αντιγραφής (σε σχέση με μια χωρίς αγωγή καλλιέργεια που ήταν μολυσμένη από τον ιό) σε ανθρώπινες καλλιέργειες T-λεμφοκυττάρων μολυσμένες με την κυτταρική σειρά με ενσωματωμένη την παραλλαγή H9IIIB του HIV-1. Επιπρόσθετα, η ραλτεγκραβίρη ανέστειλε την αντιγραφή του ιού σε καλλιέργειες ανθρώπινων, ενεργοποιημένων με μιτογόνο, μονοκύτταρων κυττάρων περιφερικού αίματος, μολυσμένων με ποικίλα, πρωτογενώς, κλινικά απομονωμένα στελέχη του HIV-1, συμπεριλαμβανομένων στελεχών από 5 μη-B υπότυπους και στελεχών ανθεκτικών στους αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και στους αναστολείς πρωτεάσης. Σε μια μέτρηση της λοίμωξης ενός κύκλου, η ραλτεγκραβίρη ανέστειλε τη λοίμωξη από 23 HIV στελέχη, τα οποία αντιπροσώπευαν 5 μη-B υπότυπους και 5 κυκλοφορούσες ανασυνδυασμένες μορφές με τιμές IC_{50} κυμαινόμενες από 5 έως 12 nM.

Αντοχή

Η αντοχή του HIV-1 έναντι της λαμβουδίνης περιλαμβάνει την ανάπτυξη μιας μετάλλαξης M184V, η οποία οδηγεί στην υποκατάσταση ενός αμινοξέος κοντά στο ενεργό κέντρο της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του ιού. Η μετάλλαξη αυτή εμφανίζεται τόσο *in vitro*, όσο και σε ασθενείς μολυσμένους με HIV-1, οι οποίοι έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία που περιέχει λαμβουδίνη. Τα στελέχη με την μετάλλαξη M184V έχουν σημαντικά ελαττωμένη ευαισθησία στη λαμβουδίνη και παρουσιάζουν μειωμένο αναπαραγωγικό δυναμικό *in vitro*. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι στελέχη του ιού ανθεκτικά στη ζιδοβουδίνη μπορεί να καταστούν ευαίσθητα στον παράγοντα αυτό όταν ταυτόχρονα αποκτήσουν αντοχή έναντι της λαμβουδίνης. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων παραμένει ωστόσο αδιευκρίνιστη.

Η διασταυρούμενη αντοχή έναντι άλλων νουκλεοσιδικών αναστολέων της κατηγορίας των αντιρετροϊκών παραγόντων λόγω της μετάλλαξης M184V του γονιδίου της RT είναι περιορισμένη. Η ζιδοβουδίνη και η σταβουδίνη διατηρούν την αντιρετροϊκή δραστηριότητα τους επί στελεχών του HIV-1 ανθεκτικών στη λαμβουδίνη. Η αβακαβίρη διατηρεί την αντιρετροϊκή δραστηριότητα της επί στελεχών του HIV-1 ανθεκτικών στη λαμβουδίνη που φέρουν μόνο τη μετάλλαξη M184V. Τα μεταλλαγμένα M184V RT στελέχη παρουσιάζουν λιγότερο από 4 φορές μειωμένη ευαισθησία στη διδανοσίνη, αλλά η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών παραμένει άγνωστη. Ο έλεγχος της ευαισθησίας *in vitro* δεν έχει τυποποιηθεί και τα αποτελέσματα μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με τους παράγοντες μεθοδολογίας.

Η λαμβουδίνη επιδεικνύει χαμηλή κυτταροτοξικότητα *in vitro* στα περιφερικά λεμφοκύτταρα, στα εγκατεστημένα λεμφοκύτταρα και στις κυτταρικές σειρές μονοκυττάρων-μακροφάγων καθώς και σε μια ποικιλία πρόδρομων κυττάρων του νωτιαίου μυελού.

Οι περισσότεροι ιοί που απομονώθηκαν από ασθενείς που παρουσίασαν ιολογική ανεπάρκεια στη ραλτεγκραβίρη είχαν αντοχή υψηλού βαθμού στη ραλτεγκραβίρη που προέκυψε από την εμφάνιση δύο ή περισσότερων μεταλλάξεων. Οι περισσότεροι είχαν χαρακτηριστική μετάλλαξη στο αμινοξύ 155 (N155 άλλαξε σε H), στο αμινοξύ 148 (Q148 άλλαξε σε H, K ή R), ή στο αμινοξύ 143 (Y143 άλλαξε σε H, C ή R) μαζί με μία ή περισσότερες πρόσθετες μεταλλάξεις της ιντεγκράσης (π.χ., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Αυτές οι χαρακτηριστικές μεταλλάξεις μείωσαν την ική ευαισθησία στη ραλτεγκραβίρη και η προσθήκη άλλων μεταλλάξεων οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της ευαισθησίας στη ραλτεγκραβίρη. Παράγοντες που μείωσαν την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής συμπεριελάμβαναν χαμηλό αρχικό ιικό φορτίο και χρήση άλλων ενεργών αντιρετροϊκών παραγόντων. Μεταλλάξεις που προσδίδουν αντοχή στη ραλτεγκραβίρη, γενικά προσδίδουν επίσης αντοχή στο elvitegravir, τον αναστολέα της ιντεγκράσης η οποία μεταφέρει την αλυσίδα DNA του ιού. Μεταλλάξεις στο αμινοξύ 143 προσδίδουν μεγαλύτερη αντοχή στην ραλτεγκραβίρη από ότι στο elvitegravir και η μετάλλαξη E92Q προσδίδει μεγαλύτερη αντοχή στο elvitegravir από ότι στην ραλτεγκραβίρη. Ιοί που υποκρύπτουν μία μετάλλαξη στο αμινοξύ 148, μαζί με μία ή περισσότερες άλλες ανθεκτικές στη ραλτεγκραβίρη μεταλλάξεις, μπορεί να έχουν επίσης κλινικά σημαντική αντοχή στο dolutegravir.

Κλινική αποτελεσματικότητα με λαμβουδίνη

Σε κλινικές μελέτες, η λαμβουδίνη σε συνδυασμό με τη ζιδοβουδίνη έχει δείχθει ότι μειώνει το ιικό φορτίο του HIV-1 και αυξάνει τον αριθμό των CD4 κυττάρων. Τα κλινικά τελικά σημεία υποδεικνύουν ότι η λαμβουδίνη σε συνδυασμό με τη ζιδοβουδίνη έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του κινδύνου προόδου της νόσου και της θνησιμότητας.

Στοιχεία από κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η λαμβουδίνη μαζί με τη ζιδοβουδίνη επιβραδύνει την εμφάνιση στελεχών ανθεκτικών στη ζιδοβουδίνη σε άτομα τα οποία δεν έχουν προηγούμενος υποβληθεί σε αντιρετροϊκή θεραπεία.

Η λαμβιβουδίνη έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί ως συστατικό της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της ίδιας κατηγορίας (NRTIs) ή με διαφορετικές κατηγορίες (αναστολείς πρωτεασών (ΑΠ), μη-νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, αναστολείς ιντεγκράσης).

Πολλαπλή φαρμακευτική αντιρετροϊκή θεραπεία που περιέχει λαμβιβουδίνη έχει δειχθεί ότι είναι αποτελεσματική σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως αντιρετροϊκή θεραπεία, όπως επίσης και σε ασθενείς που παρουσιάζονται με ιούς που περιέχουν M184V μεταλλάξεις.

Η σχέση μεταξύ *in vitro* ευαισθησίας του HIV στη λαμβιβουδίνη και κλινικής ανταπόκρισης στη θεραπεία που περιέχει λαμβιβουδίνη παραμένει υπό διερεύνηση.

Η λαμβιβουδίνη δεν έχει ειδικά διερευνηθεί σε ασθενείς με HIV που έχουν παράλληλα μολυνθεί με HBV.

Κλινική αποτελεσματικότητα με ραλτεγκραβίρη

Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της ραλτεγκραβίρης βασίστηκε στις αναλύσεις των δεδομένων 96 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, (BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2, Πρωτόκολλα 018 και 019) σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή και στην ανάλυση των δεδομένων από μια 240 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα δοκιμή, (STARTMRK, Πρωτόκολλο 021) σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή.

Ενήλικες ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Οι BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2 (πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες) αξιολόγησαν την ασφάλεια και αντιρετροϊκή δράση της ραλτεγκραβίρης 400 mg, δύο φορές ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBT) σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, ηλικίας 16 ετών ή άνω, με επιβεβαιωμένη αντοχή σε τουλάχιστον 1 φαρμακευτικό προϊόν από κάθε μία από τις 3 κατηγορίες (NRTIs, NNRTIs, PIs) αντιρετροϊκής αγωγής. Πριν την τυχαιοποίηση, η OBT επιλέχθηκε από τον ερευνητή με βάση το ιστορικό προηγούμενης θεραπείας του ασθενούς, καθώς και με βάση τον αρχικό γονοτυπικό και φαινοτυπικό έλεγχο για αντοχή στον ιό.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (φύλο, ηλικία και φυλή) και τα βασικά χαρακτηριστικά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως και εικονικό φάρμακο. Είχε προηγηθεί έκθεση των ασθενών σε διάμεση τιμή 12 αντιρετροϊκών για διάμεση τιμή 10 ετών. Μια διάμεση τιμή 4 ΑΡΘ χρησιμοποιήθηκε στην OBT.

Αποτελέσματα από αναλύσεις 48 εβδομάδων και 96 εβδομάδων

Τα διατηρούμενα αποτελέσματα (Εβδομάδα 48 και Εβδομάδα 96) για τους ασθενείς που έλαβαν την συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης 400 mg, δύο φορές ημερησίως από τις συγκεντρωτικές μελέτες BENCHMRK 1 και BENCHMRK 2 εμφανίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2
Έκβαση Αποτελεσματικότητας κατά τις Εβδομάδες 48 και 96

BENCHMRK 1 and 2 Συγκεντρωτικά	48 Εβδομάδες		96 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)
Ποσοστό HIV-RNA				
< 400 αντίγραφα/ml (95 % CI)				
Όλοι οι ασθενείς [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη [‡]				
HIV-RNA	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
> 100.000 αντίγραφα/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml				
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 και	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 κύτταρα/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
> 200 κύτταρα/mm ³				
Βαθμός ευαισθησίας (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 και άνω	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Ποσοστό HIV-RNA				
< 50 αντίγραφα/ml (95 % CI)				
Όλοι οι ασθενείς [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη [‡]				
HIV-RNA	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
> 100.000 αντίγραφα/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml				
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 και	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 κύτταρα/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
> 200 κύτταρα/mm ³				
Βαθμός ευαισθησίας (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 και άνω	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Μέση Μεταβολή CD4 Κυττάρων				
(95 % CI), κύτταρα/mm³				
Όλοι οι ασθενείς [‡]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη [‡]				
HIV-RNA	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
> 100.000 αντίγραφα/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml				
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 και	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 κύτταρα/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
> 200 κύτταρα/mm ³				
Βαθμός ευαισθησίας (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 και άνω	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

BENCHMRK 1 and 2 Συγκεντρωτικά	48 Εβδομάδες		96 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως + OBT (N = 462)	Εικονικό φάρμακο + OBT (N = 237)
Παράμετρος				

[†] Μη-ολοκληρώσαντες είναι η καταλογιζόμενη ως αποτυχία: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται ως αποτυχία. Αναφέρεται το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση και το σχετιζόμενο 95 % διάστημα εμπιστοσύνης (CI).

[‡] Για την ανάλυση μέσω προγνωστικών παραγόντων, η ιολογική αποτυχία προωθήθηκε για ποσοστό < 400 και 50 αντίγραφα / ml. Για τη μέση μεταβολή CD4κυττάρων, η προώθηση από την αρχική τιμή χρησιμοποιήθηκε για την ιολογική αποτυχία.

[§] Ο Βαθμός Γονοτυπικής Ευαισθησίας (GSS) προσδιορίστηκε ως το σύνολο των από του στόματος χορηγούμενων ΑΡΘ στη βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBT) κατά την οποία το ιικό στέλεχος στον ασθενή έδειξε γονοτυπική ευαισθησία σύμφωνα με τη δοκιμασία ελέγχου γονοτυπικής αντοχής. Η χρήση της ενφουβιριτίδης στην OBT σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ενφουβιριτίδη στο παρελθόν προσμετρήθηκε ως ένα ενεργό φάρμακο στην OBT. Παρομοίως, η χρήση της δαρουναβίρης στην OBT σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει δαρουναβίρη στο παρελθόν προσμετρήθηκε ως ένα ενεργό φάρμακο στην OBT.

Η ραλτεγκραβίρη πέτυχε ιολογική ανταπόκριση (θεωρώντας ότι: Μη Ολοκληρώσαντες= Αποτυχία) με HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml σε 61,7 % των ασθενών κατά την Εβδομάδα 16, σε 62,1 % κατά την Εβδομάδα 48 και σε 57,0 % κατά την Εβδομάδα 96. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν ιολογική επανεμφάνιση μεταξύ των εβδομάδων 16 και 96. Παράγοντες που σχετίζονται με την αποτυχία περιλαμβάνουν υψηλό αρχικό ιικό φορτίο και OBT στην οποία δεν συμπεριελήφθη τουλάχιστον ένας ισχυρός δραστικός παράγοντας.

Μετάβαση σε ραλτεγκραβίρη

Κατά τις μελέτες SWITCHMRK 1 & 2 (Πρωτόκολλα 032 & 033) αξιολογήθηκαν οι ασθενείς με HIV λοίμωξη που λάμβαναν κατασταλτική θεραπεία (HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml κατά τον έλεγχο, σε σταθερό σχήμα > 3 μήνες) με λοπιναβίρη 200 mg (+) ριτοναβίρη 50 mg, 2 δισκία δύο φορές ημερησίως μαζί με τουλάχιστον 2 νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 να συνεχίσουν με λοπιναβίρη (+) ριτοναβίρη 2 δισκία δύο φορές ημερησίως (n=174 και n=178, αντίστοιχα) ή να αντικαταστήσουν τη λοπιναβίρη (+) ριτοναβίρη με ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (n=174 και n=176, αντίστοιχα). Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ιολογικής αποτυχίας δεν αποκλείστηκαν και δεν υπήρχε περιορισμός στον αριθμό των προηγούμενων αντιρετροϊκών θεραπειών.

Αυτές οι μελέτες τερματίστηκαν μετά την πρωταρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 24, επειδή απέτυχαν να καταδείξουν τη μη κατωτερότητα της ραλτεγκραβίρης έναντι της λοπιναβίρης (+) ριτοναβίρης. Και στις δύο μελέτες την Εβδομάδα 24, η καταστολή του HIV RNA σε λιγότερα από 50 αντίγραφα/ml διατηρήθηκε στο 84,4 % στην ομάδα της ραλτεγκραβίρης έναντι 90,6 % στην ομάδα της λοπιναβίρης (+) ριτοναβίρης, (Μη ολοκληρώσαντες = Αποτυχία). Δείτε την παράγραφο 4.4 σχετικά με την ανάγκη χορήγησης της ραλτεγκραβίρης μαζί με άλλο δραστικό παράγοντα.

Ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία

Η STARTMRK (πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη) αξιολόγησε την ασφάλεια και την αντιρετροϊκή δραστηριότητα της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως έναντι της εφαιβιρένζης 600 mg κατά την κατάκλιση, σε συνδυασμό με εμτρίσιταβίνη (+) τενοφοβίρη, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με HIV RNA > 5.000 αντίγραφα/ml. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τα επίπεδα διαλογής του HIV RNA (≤50.000 αντίγραφα/ml και > 50.000 αντίγραφα/ml) και την κατάσταση όσον αφορά την ηπατίτιδα Β ή C (θετική ή αρνητική).

Τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών (φύλο, ηλικία και φυλή) και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως και της ομάδας που λάμβανε εφαιβιρένζης 600 mg κατά την κατάκλιση.

Αποτελέσματα αναλύσεων 48-εβδομάδων και 240-εβδομάδων

Με βάση το πρωταρχικό τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, η αναλογία (%) των ασθενών που πέτυχαν HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48 ήταν 241/280 (86,1 %) στην ομάδα που λάμβανε ραλτεγκραβίρη και 230/281 (81,9 %) στην ομάδα που λάμβανε εφιαβιρένζη. Η διαφορά των θεραπειών (ραλτεγκραβίρη – εφιαβιρένζη) ήταν 4,2 % με ένα σχετιζόμενο 95 % CI (-1,9, 10,3) τεκμηριώνοντας ότι η ραλτεγκραβίρη είναι μη κατώτερη από την εφιαβιρένζη (τιμή p για την μη κατωτερότητα < 0,001). Την Εβδομάδα 240, η διαφορά των θεραπειών (ραλτεγκραβίρη – εφιαβιρένζη) ήταν 9,5 % με ένα σχετιζόμενο 95 % CI (1,7, 17,3). Οι εκβάσεις των Εβδομάδων 48 και 240 για τους ασθενείς που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης 400 mg δύο φορές ημερησίως, από την STARTMRK, παρατίθενται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3
Έκβαση Αποτελεσματικότητας κατά τις Εβδομάδες 48 και 240

Μελέτη STARTMRK	48 Εβδομάδες		240 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφιαβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφιαβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)
Ποσοστό HIV-RNA				
< 50 αντίγραφα/ml (95 % CI)				
Όλοι οι ασθενείς [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη [‡]				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 και	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 κύτταρα/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
> 200 κύτταρα/mm ³				
Υπότυπος ιού Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Non-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Μέση μεταβολή CD4 Κυττάρων				
(95 % CI), κύτταρα/mm³				
Όλοι οι ασθενείς [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη [‡]				
HIV-RNA > 100.000 αντίγραφα/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Αριθμός CD4 ≤ 50 κύτταρα/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 και	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 κύτταρα/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
> 200 κύτταρα/mm ³				

Μελέτη STARTMRK	48 Εβδομάδες		240 Εβδομάδες	
	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφαβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)	Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (N = 281)	Εφαβιρένζη 600 mg κατά την κατάκλιση (N = 282)
Υπότυπος ιού Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Non-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Μη-ολοκληρώσαντες είναι η καταλογιζόμενη ως αποτυχία: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται ως αποτυχία. Αναφέρεται το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση και το σχετιζόμενο 95 % διάστημα εμπιστοσύνης (CI).

‡ Για την ανάλυση μέσω προγνωστικών παραγόντων, η ιολογική αποτυχία προωθήθηκε για ποσοστό < 50 και 400 αντίγραφα / ml. Για τη μέση μεταβολή CD4κυττάρων, η προώθηση από την αρχική τιμή χρησιμοποιήθηκε για την ιολογική αποτυχία.

Σημειώσεις: Η ανάλυση βασίζεται σε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα.

Η ραλτεγκραβίρη και η εφαβιρένζη χορηγήθηκαν με εμπρισταβίνη (+) τενοφοβίρη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το DUTREBIS δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών ή σε ασθενείς με βάρος λιγότερο από 30 kg λόγω των δοσολογικών απαιτήσεων με βάση το βάρος σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

Η IMPAACT P1066 είναι μία Φάσης I/II ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη για την αξιολόγηση του φαρμακοκινητικού προφίλ, της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αποτελεσματικότητας της ραλτεγκραβίρης σε παιδιά με λοίμωξη HIV. Σε αυτή τη μελέτη εντάχθηκαν 126 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 18 ετών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν με βάση την ηλικία, εντάσσοντας πρώτα εφήβους και κατόπιν διαδοχικά νεαρότερης ηλικίας παιδιά. Οι ασθενείς έλαβαν είτε το δισκίο των 400 mg (ηλικία 6 έως 18 ετών) ή το μασώμενο δισκίο (ηλικία 2 έως μικρότερη των 12 ετών). Η ραλτεγκραβίρη χορηγήθηκε με ένα βελτιστοποιημένο βασικό δοσολογικό σχήμα.

Το στάδιο εύρεσης της δόσης έναρξης περιελάμβανε εντατική φαρμακοκινητική αξιολόγηση. Η επιλογή της δόσης βασίστηκε στην επίτευξη παρόμοιας έκθεσης στη ραλτεγκραβίρη στο πλάσμα και ελάχιστων συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες και στην αποδεκτή βραχυπρόθεσμη ασφάλεια. Μετά την επιλογή της δόσης, επιπλέον ασθενείς εντάχθηκαν στην αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας, ανεκτικότητας και αποτελεσματικότητας. Από τους 126 ασθενείς, οι 96 ασθενείς έλαβαν τη συνιστώμενη δόση της ραλτεγκραβίρης (βλ. παράγραφο 4.2).

Πίνακας 4

Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας και Έκβαση Αποτελεσματικότητας στις Εβδομάδες 24 και 48 από την IMPAACT P1066 (ηλικία 2 έως 18 ετών)

Παράμετρος	Τελική δόση πληθυσμού	
	N=96	
Δημογραφικά		
Ηλικία (έτη), διάμεση [εύρος]	13 [2 – 18]	
Φύλο Άρρεν	49 %	
Φυλή		
Καυκάσιοι	34 %	
Μαύροι	59 %	
Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της θεραπείας		
HIV-1 RNA στο πλάσμα (log ₁₀ αντίγραφα/ml), μέση τιμή [εύρος]	4,3 [2,7 – 6]	
Αριθμός κυττάρων CD4 (κύτταρα/mm ³), διάμεσος [εύρος]	481 [0 – 2361]	
CD4 ποσοστό, διάμεσο [εύρος]	23,3 % [9 – 44]	
HIV-1 RNA >100.000 αντίγραφα/ml	8 %	
CDC HIV κατηγορία B ή C	59 %	
Προηγούμενη Χρήση APΘ ανά Κατηγορία		
NNRTI	78 %	
PI	83 %	
Ανταπόκριση	Εβδομάδα 24	Εβδομάδα 48
Επίτευξη ≥1 log ₁₀ HIV RNA πτώση από την βασική τιμή αναφοράς ή <400 αντίγραφα/ml	72 %	79 %
Επίτευξη HIV RNA <50 αντίγραφα/ml	54 %	57 %
Μέσος αριθμός CD4 κυττάρων (%) αύξηση από την βασική τιμή αναφοράς	119 κύτταρα/mm ³ (3,8 %)	156 κύτταρα/mm ³ (4,6 %)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η συγκριτική βιοδιαθεσιμότητα του δισκίου σταθερού συνδυασμού DUTREBIS (150 mg λαμβουδίνη/300 mg ραλτεγκραβίρη) αξιολογήθηκε σε σχέση με την ταυτόχρονη χορήγηση των μεμονωμένων συστατικών (150 mg λαμβουδίνης και 400 mg ραλτεγκραβίρης) σε 108 υγιή άτομα. Η λαμβουδίνη στο δισκίο σταθερού συνδυασμού ήταν βιοϊσοδύναμη με τη λαμβουδίνη κατόπιν χορήγησης ως ξεχωριστό συστατικό (μονοθεραπεία). Η ραλτεγκραβίρη στο δισκίο σταθερού συνδυασμού δεν ήταν βιοϊσοδύναμη όσον αφορά την C₁₂, ωστόσο με βάση το μοντέλο Φαρμακοκινητικής/Φαρμακοδυναμικής (PK/PD), δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση σε ραλτεγκραβίρη μετά τη χορήγηση του δισκίου σταθερού συνδυασμού σε σύγκριση με τη χορήγηση της ραλτεγκραβίρης ως μονοθεραπεία.

Απορρόφηση

Κατά τη χορήγηση του DUTREBIS, η ραλτεγκραβίρη απορροφάται με T_{max} περίπου 1 ώρα σε κατάσταση νηστείας. Αυτός ο χρόνος είναι ελαφρώς πιο μικρός σε σχέση με την πολοξαμερή μορφή της ραλτεγκραβίρης, η οποία έχει T_{max} περίπου 3 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του συστατικού της ραλτεγκραβίρης στο DUTREBIS σε κατάσταση νηστείας είναι περίπου 60 %, η οποία είναι υψηλότερη από τη βιοδιαθεσιμότητα της ραλτεγκραβίρης στην πολοξαμερή φαρμακοτεχνική μορφή της και αντιπροσωπεύει τη διαφορά στη δόση της ραλτεγκραβίρης. Η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση της λαμβουδίνης και της ραλτεγκραβίρης μόλις απορροφηθούν, είναι παρόμοια με αυτά των συστατικών αναφοράς όταν χορηγούνται μεμονωμένα όπως περιγράφονται στις ακόλουθες παραγράφους.

Η λαμβουδίνη απορροφάται ικανοποιητικά από το γαστρεντερικό σωλήνα και η βιοδιαθεσιμότητα της από του στομάτος χορηγούμενης λαμβουδίνης σε ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 80 και 85 %. Μετά τη χορήγηση από το στόμα, ο μέσος χρόνος (t_{max}) για τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) στον ορό είναι περίπου μία ώρα. Με βάση τα στοιχεία που εξήχθησαν από μία μελέτη σε υγιείς εθελοντές σε θεραπευτική δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως, η μέση (CV) C_{max} και C_{min} της λαμβουδίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (24 %) και 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (27 %) αντίστοιχα. Η μέση (CV) AUC σε ένα δοσολογικό διάστημα 12 ωρών είναι 4,7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (18 %). Σε θεραπευτική δοσολογία των 300 mg μία φορά ημερησίως, η μέση (CV) C_{max} , C_{min} και 24ωρη AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (26 %), 0,04 $\mu\text{g/ml}$ (34 %) και 8,9 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (21 %) αντίστοιχα.

Η συγχορήγηση της ζιδοβουδίνης με τη λαμβουδίνη έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση 13 % στην έκθεση σε ζιδοβουδίνη και μία αύξηση 28 % στα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα. Αυτό δεν θεωρείται ότι έχει κλινική σημασία για την ασφάλεια του ασθενούς και επομένως δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας.

Όπως καταδείχτηκε σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν από του στόματος εφάπαξ δόσεις ραλτεγκραβίρης σε κατάσταση νηστείας, η AUC και C_{max} της ραλτεγκραβίρης αυξάνουν αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 mg έως 1.600 mg. Η C_{12hr} της ραλτεγκραβίρης αυξάνει αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 έως 800 mg και αυξάνει ελαφρώς λιγότερο αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσεων από 100 mg έως 1.600 mg. Δοσολογική αναλογία δεν έχει τεκμηριωθεί στους ασθενείς.

Σε δοσολογικό σχήμα ραλτεγκραβίρης 2 φορές ημερησίως, η φαρμακοκινητικά σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται ταχέως, περίπου εντός των 2 πρώτων ημερών δοσολογίας. Παρατηρείται χαμηλή έως καθόλου συσσώρευση στην AUC και C_{max} και ένδειξη χαμηλής συσσώρευσης στην C_{12hr} .

Συνολικά, παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης. Για την C_{12hr} που παρατηρήθηκε στην BENCHMARK 1 και 2, ο συντελεστής διακύμανσης (CV) ήταν για την μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων = 212 % και ο CV μεταβλητότητας για το ίδιο άτομο = 122 %. Οι αναφορές για τη μεταβλητότητα εντός της μελέτης BENCHMARK μπορεί να περιλαμβάνουν διαφορές στη συγχορήγηση με τροφή και ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων. Συνολικά, τα αποτελέσματα κλινικών φαρμακολογικών μελετών με το DUTREBIS επιδεικνύουν παρόμοιες εκθέσεις των φαρμάκων σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά της λαμβουδίνης και της ραλτεγκραβίρης, συμπεριλαμβανομένης παρόμοιας μεταβλητότητας στη C_{12hr} και C_{max} της ραλτεγκραβίρης. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες, η χρήση σε ειδικούς πληθυσμούς και οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου για καθένα από τα μεμονωμένα συστατικά (λαμβουδίνη και ραλτεγκραβίρη), εφευρισκονται στο DUTREBIS.

Μία ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, εφάπαξ δόσης, δύο περιόδων, διασταυρούμενη μελέτη αξιολόγησε την επίδραση ενός γεύματος υψηλού σε λιπαρά στο DUTREBIS που χορηγήθηκε σε 20 υγιείς άνδρες και γυναίκες. Παρόμοιες τιμές για την AUC σε κατάσταση σίτισης και σε κατάσταση νηστείας και κάπως χαμηλότερες τιμές για τη C_{max} (23 % για τη ραλτεγκραβίρη και 21 % για τη λαμβουδίνη) παρατηρήθηκαν με το DUTREBIS. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα για την C_{12hr} (20 % για τη ραλτεγκραβίρη και 53 % για τη λαμβουδίνη). Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές και επομένως το DUTREBIS μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Σε μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης με λαμβουδίνη, ο μέσος όγκος κατανομής είναι 1,3 l/kg. Ο παρατηρούμενος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 5 έως 7 ώρες. Η μέση συστηματική κάθαρση της λαμβουδίνης είναι περίπου 0,32 l/h/kg, με επικρατέστερη τη νεφρική κάθαρση (> 70 %) μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς.

Η λαμβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική πάνω από το εύρος της θεραπευτικής δοσολογίας και επιδεικνύει περιορισμένη δέσμευση στην κυριότερη πρωτεΐνη του πλάσματος, τη λευκωματίνη (< 16% - 36 % με τη λευκωματίνη του ορού σε *in vitro* μελέτες).

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η λαμβουδίνη διεισδύει στο κεντρικό νευρικό σύστημα και φθάνει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η μέση αναλογία εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) / συγκέντρωση λαμβουδίνης στον ορό 2-4 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση ήταν περίπου 0,12. Η πραγματική έκταση διείσδυσης ή η σχέση με οποιαδήποτε κλινική αποτελεσματικότητα είναι άγνωστη.

Η ραλτεγκραβίρη είναι περίπου κατά 83 % συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο για το εύρος συγκεντρώσεων από 2 έως 10 μM .

Η ραλτεγκραβίρη διαπέρασε εύκολα τον πλακούντα στους αρουραίους, αλλά δεν διείσδυσε στον εγκέφαλο σε αξιολογητέα έκταση.

Σε δύο μελέτες σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, οι οποίοι έλαβαν 400 mg ραλτεγκραβίρης δύο φορές ημερησίως, η ραλτεγκραβίρη ανιχνεύθηκε εύκολα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Στην πρώτη μελέτη (n=18), η διάμεση συγκέντρωση εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν 5,8 % (εύρος 1 έως 53,5 %) της αντίστοιχης συγκέντρωσης στο πλάσμα. Στη δεύτερη μελέτη (n=16), η διάμεση συγκέντρωση εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν 3 % (εύρος 1 έως 61 %) της αντίστοιχης συγκέντρωσης στο πλάσμα. Αυτές οι διάμεσες αναλογίες ήταν κατά προσέγγιση 3- έως 6-φορές χαμηλότερες από το ελεύθερο κλάσμα της ραλτεγκραβίρης στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός και απέκκριση

Το δραστικό τμήμα, η ενδοκυττάρια τριφωσφορική λαμβουδίνη, έχει παρατεταμένο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής στο κύτταρο (16 έως 19 ώρες) συγκριτικά με τον χρόνο ημίσειας ζωής της λαμβουδίνης στο πλάσμα (5 έως 7 ώρες).

Η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως με νεφρική καθαρή αναλλοίωτη. Η πιθανότητα μεταβολικών αλληλεπιδράσεων της λαμβουδίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι χαμηλή λόγω του μικρής έκτασης ηπατικού μεταβολισμού (5-10 %) και της χαμηλής δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δείχνουν ότι η αποβολή της λαμβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Το DUTREBIS δεν θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 mL/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Μια αλληλεπίδραση με τριμεθοπρίμη, ένα συστατικό της κοτριμοξαζόλης, προκαλεί αύξηση 40 % της έκθεσης σε λαμβουδίνη σε θεραπευτικές δόσεις. Αυτό δεν απαιτεί ρύθμιση της δόσης εκτός εάν ο ασθενής έχει επίσης νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.2). Η χορήγηση της κοτριμοξαζόλης με λαμβουδίνη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ραλτεγκραβίρης είναι περίπου 9 ώρες, με μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής της α-φάσης (~1 ώρα) που αφορά στο μεγαλύτερο μέρος της AUC. Μετά από χορήγηση μιας από του στόματος δόσης ραδιοσημασμένης ραλτεγκραβίρης, περίπου 51 και 32 % της δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Στα κόπρανα, μόνο η ραλτεγκραβίρη ήταν παρούσα, το μεγαλύτερο μέρος της οποίας πιθανότατα προήλθε από την υδρόλυση του γλυκουρονιδίου της ραλτεγκραβίρης, που απεκκρίθηκε στη χολή, όπως παρατηρήθηκε σε προκλινικά είδη. Δύο παράγοντες, ονομαστικά η ραλτεγκραβίρη και το γλυκουρονίδιο της ραλτεγκραβίρης, ανιχνεύθηκαν στα ούρα και αντιστοιχούσαν περίπου στο 9 και 23 % της δόσης, αντίστοιχα. Η κύρια κυκλοφορούσα ουσία ήταν η ραλτεγκραβίρη και αποτελούσε περίπου το 70 % της συνολικής ραδιενέργειας. Η υπόλοιπη ραδιενέργεια στο πλάσμα μετρήθηκε από το γλυκουρονίδιο της ραλτεγκραβίρης. Μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν ισομορφικοί-εκλεκτικοί χημικοί αναστολείς και cDNA-εκφρασμένες UDP-γλυκουρονοσυλομεταγραφάσες (UGT), δείχνουν ότι το UGT1A1 είναι το κυρίως ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τον σχηματισμό του γλυκουρονιδίου της ραλτεγκραβίρης. Συνεπώς, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο κύριος μηχανισμός κάθαρσης της ραλτεγκραβίρης στους ανθρώπους είναι η γλυκουρονιδίωση μέσω του UGT1A1.

UGT1A1 Πολυμορφισμός

Σε μια σύγκριση 30 ατόμων που λαμβάνουν ραλτεγκραβίρη με *28/*28 γονότυπο με 27 άτομα με γονότυπο φυσικού τύπου, η μέση γεωμετρική αναλογία (90 % CI) της AUC ήταν 1,41 (0,96, 2,09) και η μέση γεωμετρική αναλογία της C_{12hr} ήταν 1,91 (1,43, 2,55). Η ρύθμιση της δόσης δεν θεωρείται απαραίτητη σε άτομα με μειωμένη UGT1A1 δραστηριότητα λόγω γενετικού πολυμορφισμού.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του DUTREBIS στον παιδιατρικό πληθυσμό ασθενών δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες. Το DUTREBIS δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών ή σε ασθενείς βάρους λιγότερο από 30 kg λόγω των δοσολογικών απαιτήσεων με βάση το βάρος σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Το δοσολογικό σχήμα του συστατικού λαμβουδίνη του DUTREBIS στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι το ίδιο με το δοσολογικό σχήμα του μεμονωμένου συστατικού (EPIVIR).

Το συστατικό ραλτεγκραβίρη του ρισκίου σταθερού συνδυασμού DUTREBIS (300 mg ραλτεγκραβίρη) δεν ήταν βιοισοδύναμο όσον αφορά την C₁₂, ωστόσο με βάση το μοντέλο Φαρμακοκινητικής/Φαρμακοδυναμικής (PK/PD), δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση σε ραλτεγκραβίρη. Βάσει μοντέλων και προσομοίωσης κάνοντας χρήση φαρμακοκινητικών δεδομένων της ραλτεγκραβίρης σε ενήλικες, η φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης του DUTREBIS σε παιδιά προέβλεψε ότι οδηγεί σε εκθέσεις που είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές σε ενήλικες όπως έχει προηγουμένως δείχθει.

Η φαρμακοκινητική του DUTREBIS σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας του DUTREBIS με βάση την ηλικία. Η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης μετά τη χορήγηση σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης στο εύρος ηλικίας που μελετήθηκε (19 έως 71 ετών, με λίγα (8) άτομα άνω της ηλικίας των 65 ετών).

Φύλο, φυλή και ΔΜΣ

Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας του DUTREBIS με βάση το φύλο, τη φυλή ή το ΔΜΣ. Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φύλου, φυλής ή δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) για τη ραλτεγκραβίρη σε ενήλικες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν διεξήχθη καμία μελέτη με το DUTREBIS σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Οι συστάσεις βασίζονται σε διαθέσιμα δεδομένα από τα μεμονωμένα συστατικά. Το DUTREBIS δεν θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη <50 ml/min. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται σε ασθενείς που είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία. Εάν η καθαρή κρεατινίνη μειωθεί σε <50 ml/min, θα πρέπει να γίνει αλλαγή του DUTREBIS σε ένα σχήμα των μεμονωμένων συστατικών (λαμβουδίνη και ραλτεγκραβίρη). Παρακαλείστε να αναφερθείτε στην ΠΧΠ των μεμονωμένων συστατικών του DUTREBIS για οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία. Επειδή είναι άγνωστος ο βαθμός στον οποίο αποκαθαίρεται με αιμοδιύλιση το DUTREBIS, θα πρέπει να αποφεύγεται η λήψη δόσης πριν τη συνεδρία της αιμοκάθαρσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λαμβουδίνης έχουν προσδιοριστεί σε μια μικρή ομάδα ενήλικων ασθενών με HIV-1 λοίμωξη με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Η έκθεση (AUC_{∞}), η C_{max} και ο χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνονται με τη φθίνουσα νεφρική λειτουργία (όπως εκφράζεται με την καθαρή κρεατινίνη). Η φαινόμενη ολική καθαρή κρεατινίνη (CI/F) μειώνεται καθώς ελαττώνεται η καθαρή κρεατινίνη. Ο T_{max} δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη νεφρική λειτουργία.

Για τη ραλτεγκραβίρη, η νεφρική καθαρή του αμετάβλητου φαρμάκου αντιστοιχεί σε μια πολύ μικρή οδό αποβολής. Μια μελέτη φαρμακοκινητικής της ραλτεγκραβίρης διεξήχθη σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα η νεφρική ανεπάρκεια αξιολογήθηκε στη σύνθετη φαρμακοκινητική ανάλυση. Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές, φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και υγιών ατόμων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί καμία μελέτη με το DUTREBIS σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια. Οι συστάσεις βασίζονται σε διαθέσιμα δεδομένα από τα μεμονωμένα συστατικά. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας του DUTREBIS σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λαμβουδίνης έχουν προσδιοριστεί σε ενήλικες με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν μεταβάλλονται με τη φθίνουσα ηπατική λειτουργία. Επομένως δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της λαμβουδίνης σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λαμβουδίνης δεν έχουν τεκμηριωθεί παρουσία μη αντιρροπούμενης ηπατικής νόσου.

Η ραλτεγκραβίρη αποβάλλεται πρωταρχικά με γλυκουρονίδωση στο ήπαρ. Σε ενήλικες δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ασθενών με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και υγιών ατόμων. Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας στη φαρμακοκινητική της ραλτεγκραβίρης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φαρμακοκινητική κατά την κύηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης στην προχωρημένη εγκυμοσύνη ήταν παρόμοια εκείνης των μη εγκύων γυναικών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα με το DUTREBIS. Τα ακόλουθα δεδομένα βασίζονται σε ευρήματα από ξεχωριστές μελέτες με τα μεμονωμένα συστατικά του DUTREBIS (λαμβουδίνη και ραλτεγκραβίρη).

Η χορήγηση της λαμβουδίνης σε μελέτες τοξικότητας σε ζώα σε υψηλές δόσεις δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε τοξικότητα σε κάποιο από τα μείζονα όργανα. Στα υψηλότερα επίπεδα δοσολογίας, παρατηρήθηκαν μικρές επιδράσεις στους δείκτες ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας καθώς και περιστασιακές μειώσεις στο βάρος του ήπατος. Οι σχετικές κλινικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων και ουδετεροπενία.

Έχουν διεξαχθεί μη-κλινικές τοξικολογικές μελέτες συμπεριλαμβανομένων των συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, αναπτυξιακής τοξικότητας και τοξικότητας σε νεαρή ηλικία με τη ραλτεγκραβίρη, σε ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και κουνέλια. Οι επιδράσεις των επιπέδων έκθεσης, αρκετά μεγαλύτερων από τα κλινικά επίπεδα έκθεσης, δεν υποδεικνύουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους.

Μεταλλαξιγένεση

Η λαμβουδίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε βακτηριακές δοκιμές αλλά όπως πολλά νουκλεοσιδικά ανάλογα, επέδειξε δραστηριότητα σε μια *in vitro* κυτταρογενετική ανάλυση και στη δοκιμασία λεμφώματος ποντικού. Η λαμβουδίνη *in vivo* δεν ήταν γονοτοξική σε δόσεις που έδωσαν συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 40-50 φορές υψηλότερες από τα αναμενόμενα κλινικά επίπεδα στο πλάσμα. Δεδομένου ότι η *in vitro* μεταλλαξιογόνος δράση της λαμβουδίνης δεν μπορούσε να επιβεβαιωθεί με *in vivo* δοκιμές, συνάγεται το συμπέρασμα ότι η λαμβουδίνη δεν παρουσιάζει γονοτοξικό κίνδυνο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία.

Μία μελέτη διαπλακουντιακής γονοτοξικότητας που διεξήχθη σε πιθήκους σύγκρινε τη ζιδοβουδίνη μόνη της με τον συνδυασμό ζιδοβουδίνης και λαμβουδίνης σε εκθέσεις ισοδύναμες αυτών στον άνθρωπο. Η μελέτη έδειξε ότι έμβρυα που εκτέθηκαν ενδομήτρια στο συνδυασμό διατήρησαν υψηλότερο επίπεδο ενσωμάτωσης του νουκλεοσιδικού αναλόγου DNA σε πολλαπλά όργανα του εμβρύου και έδειξε ένδειξη περισσότερης βράχυνσης των τελομερών από αυτή που εμφανίζεται σε αυτά που εκτίθενται μόνο σε ζιδοβουδίνη. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις μεταλλαξιογονικότητας ή γονοτοξικότητας σε δοκιμασίες *in vitro* μικροβιακής μεταλλαξιγένεσης (Ames), *in vitro* διάσπασης του DNA με δοκιμασίες αλκαλικής έκπλυσης και *in vitro* και *in vivo* μελέτες χρωμοσωμικών εκτροπών που πραγματοποιήθηκαν με τη ραλτεγκραβίρη.

Καρκινογένεση

Τα αποτελέσματα των μακροχρόνιων μελετών καρκινογένεσης με τη λαμβουδίνη σε αρουραίους και ποντικούς δεν έδειξαν οποιαδήποτε πιθανότητα καρκινογένεσης στους ανθρώπους.

Μια μελέτη καρκινογένεσης με ραλτεγκραβίρη σε ποντικούς δεν έδειξε οποιαδήποτε πιθανότητα καρκινογένεσης. Στα μέγιστα επίπεδα δοσολογίας, 400 mg/kg/ημερησίως στα θηλυκά και 250 mg/kg/ημερησίως στα αρσενικά, η συστηματική έκθεση ήταν παρόμοια με αυτή της κλινικής δοσολογίας των 400 mg δύο φορές ημερησίως. Σε αρουραίους, ταυτοποιήθηκαν νεοπλάσματα (καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα) της μύτης/του ρινοφάρυγγα με 300 και 600 mg/kg/ημερησίως σε θηλυκούς και 300 mg/kg/ημερησίως σε αρσενικούς. Αυτή η νεοπλασία μπορεί να προκαλείται από την τοπική εναπόθεση και/ή αναρρόφηση του φαρμάκου στον βλεννογόνο της μύτης/του ρινοφάρυγγα κατά τη διάρκεια χορήγησης σίτισης από το στόμα και επακόλουθο χρόνιου ερεθισμού και φλεγμονής. Είναι πιθανόν τα ανωτέρω να είναι περιορισμένης σημασίας για την προοριζόμενη κλινική χρήση. Στα επίπεδα NOAEL, η συστηματική έκθεση ήταν παρόμοια με αυτή της κλινικής δόσης των 400 mg δύο φορές ημερησίως. Οι καθιερωμένες μελέτες γονοτοξικότητας για την αξιολόγηση της μεταλλαξιογονικότητας και της κλαστογονικότητας ήταν αρνητικές.

Αναπτυξιακή τοξικότητα

Η ραλτεγκραβίρη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια. Παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση της επίπτωσης υπεράριθμων πλευρών σε νεαρούς αρουραίους μητέρων οι οποίες εκτέθηκαν στη ραλτεγκραβίρη σε έκθεση περίπου 4,4 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση στα 400 mg δύο φορές ημερησίως με βάση την AUC_{0-24 hr}. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη σε έκθεση 3,4 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση

στα 400 mg δύο φορές ημερησίως με βάση την $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ (βλ. παράγραφο 4.6). Παρόμοια ευρήματα δεν παρατηρήθηκαν σε κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Υπρομελλόζη, 2910

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Λακτόζη μονοϋδρική

Πυριτίου διοξείδιο, κολλοειδές

Μαγνήσιο στεατικό

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη

Λακτόζη μονοϋδρική

Τριακετίνη

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο

Λάκα αργιούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

Τιτανίου διοξείδιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, η διάρκεια ζωής κατά τη χρήση είναι 30 ημέρες, σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου (HDPE) με πώμα (HDPE) ασφαλές για παιδιά με εσωτερικό αεροστεγές κάλυμμα.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιάλη που περιέχει 60 δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/995/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DUTREBIS 150 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λαμβουδίνη/ραλτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg λαμβουδίνης και 300 mg
ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/995/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

DUTREBIS

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Επισήμανση φιάλης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DUTREBIS 150 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λαμβουδίνη/ραλτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg λαμβουδίνης και 300 mg
ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MSD + logo

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/995/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

DUTREBIS 150 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λαμβουδίνη/ραλτεγκραβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

Εάν είστε γονιός παιδιού που παίρνει DUTREBIS, παρακαλείστε να διαβάσετε προσεκτικά αυτές τις πληροφορίες μαζί με το παιδί σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας ή για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το DUTREBIS και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το DUTREBIS
3. Πώς να πάρετε το DUTREBIS
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το DUTREBIS
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το DUTREBIS και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το DUTREBIS

Το DUTREBIS είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV). Περιέχει τις δραστικές ουσίες λαμβουδίνη και ραλτεγκραβίρη:

- Η λαμβουδίνη ανήκει στην ομάδα των φαρμάκων που ονομάζονται νουκλεοσιδικά ανάλογα αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)
- Η ραλτεγκραβίρη ανήκει στην ομάδα των φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της HIV ιντεγκράσης η οποία μεταφέρει την αλυσίδα DNA του ιού

Ποια είναι η χρήση του DUTREBIS

Το DUTREBIS χρησιμοποιείται στη θεραπευτική αγωγή του HIV (Ιού της Ανοσοανεπάρκειας στους Ανθρώπους). Ο ιός HIV είναι ο ιός που προκαλεί το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS).

Το DUTREBIS χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα στη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας 6 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 30 kg που έχουν μολυνθεί με τον ιό HIV. Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το DUTREBIS για να σας βοηθήσει να ελέγξετε την HIV λοίμωξη σας.

Πώς δρα το DUTREBIS

Όταν χρησιμοποιείται με άλλα φάρμακα, το DUTREBIS μπορεί:

- να μειώσει την ποσότητα του HIV στο αίμα σας (αυτό ονομάζεται το «ιϊκό φορτίο» σας)
- να αυξήσει τον αριθμό των CD4-κυττάρων σας (ένας τύπος λευκοκυττάρου που παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση ενός υγιούς ανοσοποιητικού συστήματος που βοηθά στην καταπολέμηση των λοιμώξεων).

Μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο αίμα σας μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού σας συστήματος. Αυτό σημαίνει ότι το σώμα σας μπορεί να καταπολεμήσει τη λοίμωξη καλύτερα.

Το DUTREBIS βοηθά επίσης σταματώντας την παραγωγή ενός ενζύμου που ονομάζεται «HIV ιντεγκράση». Το ένζυμο αυτό είναι απαραίτητο στον ιό HIV προκειμένου να δημιουργήσει περισσότερο ιό.

Το DUTREBIS δεν θεραπεύει τη λοίμωξη HIV.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το DUTREBIS

Μην πάρετε το DUTREBIS:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λαμβουδίνη, στη ραλτεγκραβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου που αναφέρονται στην παράγραφο 6.

Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το DUTREBIS.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Θυμηθείτε ότι το DUTREBIS δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να συνεχίζετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την νόσο HIV, εάν δεν πάρετε το DUTREBIS σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το DUTREBIS εάν:

- έχετε ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας. Έχει αναφερθεί κατάθλιψη, συμπεριλαμβανομένων αυτοκτονικών σκέψεων και συμπεριφορών, σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν ραλτεγκραβίρη (ένα από τα φάρμακα του DUTREBIS), ιδιαίτερα σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας.
- έχετε νεφρικά προβλήματα – Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη δόση σας χρησιμοποιώντας τα φάρμακα του DUTREBIS ξεχωριστά.
- είχατε προηγουμένως προβλήματα με το ήπαρ σας, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας B ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική νόσος σας προτού αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο. Μην σταματήσετε να παίρνετε το DUTREBIS χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας (ή εάν δεν είστε σίγουροι) επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το DUTREBIS.

Μετάδοση του HIV σε άλλους

Η HIV λοίμωξη είναι μια λοίμωξη μεταδιδόμενη μέσω επαφής με το αίμα ή σεξουαλικής επαφής με ένα άτομο με τον HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Προσέξτε τις ανεπιθύμητες ενέργειες

Το DUTREBIS μπορεί να προκαλέσει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που θα χρειαστεί να συζητήσετε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Δείτε την παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Δερματικά προβλήματα

Επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε εξάνθημα. Σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές και αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν ραλτεγκραβίρη (ένα από τα φάρμακα του DUTREBIS).

Μυϊκά προβλήματα

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν εμφανίσετε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Λοιμώξεις

Επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, όπως:

- πυρετό και/ή αίσθημα αδιαθεσίας.

Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη και ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων, μπορεί να παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας για τον HIV. Θεωρείται ότι αυτά τα συμπτώματα προέρχονται από την βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού, που καθιστά δυνατή την καταπολέμηση λοιμώξεων που μπορεί να υπάρχουν χωρίς εμφανή συμπτώματα.

Επιπρόσθετα στις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης.

Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως:

- μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα.

Γαλακτική οξέωση

Ορισμένοι άνθρωποι που παίρνουν DUTREBIS ή παρόμοια φάρμακα μπορεί να εμφανίσουν μια ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται «γαλακτική οξέωση» καθώς και διογκωμένο ήπαρ. Η γαλακτική οξέωση προκαλείται από τη συσσώρευση του γαλακτικού οξέος στο σώμα. Είναι σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) και εάν συμβεί, συνήθως συμβαίνει μετά από μερικούς μήνες θεραπείας. Μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και να προκαλέσει ανεπάρκεια εσωτερικών οργάνων.

- Η γαλακτική οξέωση είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ανθρώπους που έχουν ηπατικά προβλήματα ή σε ανθρώπους που είναι υπέρβαροι και ιδιαίτερα σε γυναίκες.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία γαλακτικής οξέωσης.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα σημεία γαλακτικής οξέωσης ή οποιαδήποτε άλλα συμπτώματα που σας ανησυχούν:

- βαθιά, ταχεία, δύσκολη αναπνοή, αίσθημα υπνηλίας, μουδιασμένα ή αδύναμα χέρια ή πόδια, αίσθημα ναυτίας ή ναυτία (ναυτία ή έμετος), πόνος στο στομάχι.

Προβλήματα στα οστά

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό θεραπείας για τον HIV μπορεί να παρουσιάσουν μια νόσο των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από την απώλεια της αιμάτωσης του οστού). Αυτό μπορεί να είναι πιο πιθανό με την μακροχρόνια θεραπεία για τον HIV, με την πιο σοβαρή βλάβη στο ανοσοποιητικό σύστημα, με το υπερβολικό βάρος ή με τη χρήση αλκοόλ ή άλλων φαρμάκων που ονομάζονται κορτικοστεροειδή.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα σημεία οστεονέκρωσης:

- δυσκαμψία των αρθρώσεων, άλγη και πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και της ωμοπλάτης) και δυσκολία στην κίνηση.

Αλλαγές στο σχήμα του σώματος

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε αλλαγές στο σχήμα του σώματος σας. Οι άνθρωποι που λαμβάνουν αντιρετροϊκά φάρμακα μπορεί να δουν το σχήμα του σώματος τους να αλλάζει. Αυτό οφείλεται σε αλλαγές στην κατανομή του λίπους:

- λίπος μπορεί να χαθεί από τα πόδια, τα χέρια ή το πρόσωπο, ενώ επιπλέον λίπος μπορεί να συσσωρευτεί γύρω από την κοιλιά, το στήθος ή τα εσωτερικά όργανα. Λιπώδης μάζα (που ορισμένες φορές ονομάζεται βοοειδής αυχέννας (λιποσυσσώρευση)) μπορεί να εμφανιστεί στο πίσω μέρος του αυχένα. Δεν είναι ακόμη γνωστό τι προκαλεί αυτές τις αλλαγές ή εάν έχουν οποιεσδήποτε μακροπρόθεσμες επιδράσεις.

Ορισμένοι άνθρωποι που λαμβάνουν DUTREBIS ή άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα μπορεί να έχουν άλλες επιδράσεις οι οποίες εμφανίζονται στις αιματολογικές τους εξετάσεις:

- αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα, τα οποία σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε γαλακτική οξέωση, αυξημένα επίπεδα σακχάρου και λιπιδίων (τριγλυκερίδια και χοληστερόλη) στο αίμα, αντίσταση στην ινσουλίνη (οπότε εάν είστε διαβητικός, ίσως χρειαστεί να αλλάξετε τη δόση της ινσουλίνης σας για να ελέγξετε το σάκχαρο στο αίμα σας).

Παιδιά και έφηβοι

Το DUTREBIS δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Άλλα φάρμακα και DUTREBIS

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Αυτό γίνεται γιατί το DUTREBIS μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα.

Το DUTREBIS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με τα ακόλουθα φάρμακα. Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε:

- φάρμακα που περιέχουν λαμβουδίνη – χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του HIV ή της ηπατίτιδας B.
- φάρμακα που περιέχουν ραλτεγκραβίρη ή εμτρισιταβίνη – χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του HIV.
- υψηλές δόσεις κοτριμοξαζόλης – χρησιμοποιείται στη θεραπεία λοιμώξεων.
- τριμεθοπρίμη – χρησιμοποιείται στη θεραπεία λοιμώξεων.
- ιντερφερόνες που λαμβάνονται με ή χωρίς ριμπαβίρινη – χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ηπατίτιδας.
- κλαδριβίνη – χρησιμοποιείται στη θεραπεία της λευχαιμίας από τριχωτά κύτταρα.
- αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και/ή μαγνήσιο – χρησιμοποιούνται στον οπισθοστερνικό καύσο. Ενημερώστε τον γιατρό σας για άλλα φάρμακα που μπορεί να παίρνετε.
- ριφαμπικίνη – χρησιμοποιείται στη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως ηφυματίωση. Η ριφαμπικίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της ραλτεγκραβίρης σας (ενός από τα φάρμακα του DUTREBIS). Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη δόση σας χρησιμοποιώντας τα φάρμακα του DUTREBIS ξεχωριστά, εάν λαμβάνετε ριφαμπικίνη.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Το DUTREBIS δεν συνιστάται κατά την κύηση.
- Γυναίκες με HIV λοίμωξη δεν θα πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους γιατί μπορεί τα μωρά να μολυνθούν με τον HIV μέσω του μητρικού γάλακτος. Συζητήστε με τον γιατρό σας για τον καλύτερο τρόπο να δώσετε τροφή στο μωρό σας.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην χειρίζεστε μηχανές, μην οδηγείτε αυτοκίνητα ή δίκυκλα οχήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία DUTREBIS περιέχουν λακτόζη

Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το DUTREBIS

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Το DUTREBIS πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη λοίμωξη HIV.

Πόσο να πάρετε

Ενήλικες, παιδιά και έφηβοι

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 δισκίο δύο φορές ημερησίως.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο (μην το θρυμματίζετε ή μασάτε).
- Αυτό το φάρμακο μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή ή ποτό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση DUTREBIS από την κανονική

Μην παίρνετε περισσότερα δισκία από όσα σας συνέστησε ο γιατρός σας. Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από ό,τι πρέπει, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το DUTREBIS

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την όσο πιο γρήγορα τη θυμηθείτε. Εάν το αντιληφθείτε εντός 6 ωρών, θα πρέπει να πάρετε το δισκίο αμέσως. Εάν το αντιληφθείτε μετά από 6 ώρες, τότε παραλείψτε τη δόση και πάρτε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το DUTREBIS

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το DUTREBIS ακριβώς όπως σας συνέστησε ο γιατρός σας. Μην το σταματήσετε γιατί:

- Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε όλα τα φάρμακά σας για την HIV λοίμωξη σας όπως σας συνταγογραφήθηκαν και κατά τη σωστή ώρα της ημέρας. Αυτό μπορεί να βοηθήσει ώστε να δρουν τα φάρμακά σας καλύτερα. Μειώνει επίσης την πιθανότητα τα φάρμακά σας να σταματήσουν να είναι ικανά να καταπολεμήσουν την HIV λοίμωξη (που ονομάζεται επίσης «ανθεκτικότητα στο φάρμακο»).
- Εάν τα δισκία DUTREBIS κοντεύουν να τελειώσουν, προμηθευτείτε και άλλα από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι δεν πρέπει να μείνετε χωρίς το φάρμακο, ακόμη και για μικρό διάστημα. Κατά τη διάρκεια μικρού διαλείμματος στη λήψη του φαρμάκου, η ποσότητα του ιού στο αίμα σας μπορεί να αυξηθεί. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι ο ιός HIV θα αποκτήσει ανθεκτικότητα στο DUTREBIS και θα είναι δυσκολότερο να αντιμετωπισθεί.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το DUTREBIS περιέχει δύο φάρμακα: τη λαμβιδουδίνη και τη ραλτεγκραβίρη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των δύο μεμονωμένων φαρμάκων που περιέχονται στο DUTREBIS παρουσιάζονται παρακάτω.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Επισκεφθείτε αμέσως γιατρό, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες:

Αυτές είναι όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- λοίμωξη λόγω έρπητα συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα
- αναιμία συμπεριλαμβανομένης αυτής λόγω χαμηλού σιδήρου
- σημεία και συμπτώματα λοίμωξης ή φλεγμονής
- ψυχική διαταραχή
- πρόθεση ή απόπειρα αυτοκτονίας
- φλεγμονή του στομάχου
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα). Όταν η ηπατίτιδα προκαλεί συμπτώματα, αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν: πόνο στην κοιλιά, ναυτία και έμετο, αίσθημα έλλειψης πείνας, ίκτερο ο οποίος εμφανίζεται όταν το δέρμα ή το λευκό μέρος των οφθαλμών γίνεται κίτρινο
- ηπατική ανεπάρκεια (το ήπαρ σταματά να λειτουργεί, το οποίο μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αιμορραγία, πρήξιμο και προβλήματα στην αναπνοή)
- αλλεργικό εξάνθημα (περιλαμβανομένων κόκκινων κηλίδων ή πανάδων ορισμένες φορές με φλύκταινες και πρήξιμο του δέρματος)
- ορισμένου τύπου νεφρικά προβλήματα, περιλαμβανομένων καταστάσεων στις οποίες οι νεφροί χάνουν την ικανότητα τους να απομακρύνουν τα απόβλητα και το επιπλέον νερό από την κυκλοφορία του αίματος. Καθώς τα απόβλητα και τα υγρά συσσωρεύονται, άλλα συστήματα του σώματος επηρεάζονται, πιθανόν οδηγώντας σε επιπλοκές
- λήψη φαρμάκου σε ποσότητες μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες

Αυτές είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- γαλακτική οξέωση – σημεία που περιλαμβάνουν βαθιά, ταχεία, δύσκολη αναπνοή, αίσθημα υπνηλίας, μυδιασμένα ή αδύναμα χέρια ή πόδια, αίσθημα ναυτίας ή ναυτία (ναυτία ή έμετος), πόνος στο στομάχι.

Επισκεφθείτε αμέσως γιατρό, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- πονοκέφαλος, αίσθημα ζάλης
- αίσθημα ναυτίας ή ναυτία (ναυτία ή έμετος), διάρροια, πόνος στο στομάχι
- αίσθημα κούρασης, έλλειψη ενέργειας, δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- πυρετός, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία
- μυϊκός πόνος και δυσφορία, πόνος στις αρθρώσεις
- βήχας, ερεθισμένη ή με καταρροή μύτη
- εξάνθημα, απώλεια μαλλιών (αλωπεκία)
- μειωμένη όρεξη
- μη φυσιολογικά όνειρα, εφιάλτης, μη φυσιολογική συμπεριφορά, συναισθήματα έντονης θλίψης και απαξίωσης
- αίσθημα περιστροφής
- φούσκωμα, υπερβολικά αέρια στο στομάχι ή στο έντερο, δυσπεψία, ρέψιμο
- εξάνθημα (πιο συχνά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη δαρουναβίρη)

- αυξημένες τιμές αιματολογικών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας, μη φυσιολογικά λευκοκύτταρα, αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (όπως χοληστερόλη και τριγλυκερίδια), αυξημένα επίπεδα των ενζύμων από τους σιελογόνους αδένες ή το πάγκρεας

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- λοίμωξη των ριζών των τριχών, γρίπη, δερματική λοίμωξη λόγω ιού, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (όπως φλεγμονή της ρινικής κοιλότητας ή των παραρρινίων κόλπων που εντοπίζονται γύρω από τη μύτη, κοινό κρυολόγημα), λοίμωξη του λεμφαδένου (αδένου του αυχένα, της μασχάλης ή της βουβωνικής χώρας)
- μυρμηκιά
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις, πόνος ή οίδημα στους αδένες (λεμφαδένες) του αυχένα, της μασχάλης και της βουβωνικής χώρας
- αλλεργική αντίδραση
- αυξημένη όρεξη, διαβήτης, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, υπερβολική δίψα, σοβαρή απώλεια βάρους, διαταραχή του σωματικού λίπους
- αίσθημα άγχους, αίσθημα σύγχυσης, καταθλιπτική διάθεση, μεταβολή της διάθεσης, κρίση πανικού,
- απώλεια μνήμης, πόνος του χεριού λόγω πίεσης του νεύρου, διαταραχή της προσοχής, ζάλη σε ταχείες αλλαγές της θέσης, μη φυσιολογική γεύση, αυξημένη υπνηλία, έλλειψη ενέργειας, αφηρημάδα, ημικρανία, μειωμένη αίσθηση της όψης, μούδιασμα ή αδυναμία στα χέρια και/ή στα πόδια, μυρμηκίαση, υπνηλία, κεφαλαλγία από τάση, τρόμος, κακής ποιότητας ύπνος
- οπτική διαταραχή
- βουητό, συριστικός ήχος, σφύριγμα, κουδούνισμα ή άλλος επίμονος ήχος στα αυτιά
- αίσθημα παλμών, χαμηλός καρδιακός ρυθμός, γρήγοροι ή μη φυσιολογικοί καρδιακοί παλμοί
- έξαψη, υψηλή αρτηριακή πίεση
- τραχιά, βραχνή ή κουρασμένη φωνή, ρινική αιμορραγία, ρινική συμφόρηση
- πόνος στο πάνω μέρος της κοιλιάς, πρωκτική δυσφορία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, οπισθοστερνικός καύσος, πόνος κατά την κατάποση, φλεγμονή στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα), έλκος ή ερεθισμός του στομάχου ή του ανώτερου εντέρου, πρωκτική αιμορραγία, δυσφορία του στομάχου, φλεγμονή των ούλων, διογκωμένη γλώσσα με , ερυθρωπές πληγές
- συσώρευση λίπους στο ήπαρ
- ακμή, ασυνήθης απώλεια ή λέπτυνση μαλλιών, ερυθρότητα του δέρματος, ασυνήθιστη κατανομή λίπους στο σώμα, αυτό μπορεί να περιλαμβάνει απώλεια λίπους από τα πόδια, τα χέρια και το πρόσωπο και αύξηση του λίπους στην κοιλιά, υπερβολικός ιδρώτας, νυκτερινοί ιδρώτες, πάχυνση και φαγούρα του δέρματος λόγω επαναλαμβανόμενων εκδορών, δερματική βλάβη , ξηρό δέρμα
- οσφυαλγία, πόνος των οστών/μυών, μυϊκή ευαισθησία ή αδυναμία, πόνος στον αυχένα, πόνος στα χέρια ή πόδια, φλεγμονή των τενόντων, μείωση της ποσότητας μεταλλικών στοιχείων στο οστό
- λίθοι στους νεφρούς, ούρηση κατά τη νύχτα, κύστη στο νεφρό
- στυτική δυσλειτουργία, διόγκωση των μαστών στους άνδρες, συμπτώματα εμμηνόπαυσης
- δυσφορία στο θώρακα, ρίγη, οίδημα προσώπου, αίσθημα εκνευρισμού, τραχηλική μάζα, οίδημα χεριών, αστραγάλων ή ποδιών, πόνος
- αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων (είδος κυττάρου που βοηθά στην πήξη του αίματος), αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, αυξημένα μυϊκά ένζυμα στο αίμα, παρουσία σακχάρου στα ούρα, παρουσία ερυθροκυττάρων στα ούρα, αύξηση βάρους, αύξηση του μεγέθους της μέσης, μειωμένη πρωτεΐνη στο αίμα (λευκωματίνη), αύξηση του χρόνου πήξης του αίματος, αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν χαμηλό αριθμό ερυθροκυττάρων (αναιμία)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί οίδημα του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού η οποία προκαλεί δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή
- βλάβη του μυϊκού ιστού
- ηπατικά προβλήματα, όπως κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των οφθαλμών, διογκωμένο ή λιπώδες ήπαρ
- αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν αύξηση ενός ενζύμου που ονομάζεται αμυλάση

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους)

- αιματολογικές εξετάσεις που υποδεικνύουν αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει νέα ερυθροκύτταρα (αμιγής απλασία ερυθροκυττάρων)

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

- υπερδραστηριότητα

Μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραλτεγκραβίρη.

Οι ασθενείς με HIV λοίμωξη βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου από ότι οι ασθενείς χωρίς τη νόσο. Σε κλινικές μελέτες, ο αριθμός των ασθενών με HIV που λάμβαναν ραλτεγκραβίρη και ανέπτυξαν καρκίνο ήταν παρόμοιος με εκείνον των ασθενών που λάμβαναν άλλα φάρμακα για την HIV λοίμωξη.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το DUTREBIS

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μην πετάτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη μετά το ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στη προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το DUTREBIS

- Οι δραστικές ουσίες είναι η λαμβουδίνη και η ραλτεγκραβίρη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg λαμβουδίνης και 300 mg ραλτεγκραβίρης (ως καλιούχος).
- Τα άλλα συστατικά είναι: υπομελλόζη (2910), καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, λακτόζη μονοϋδρική, πυριτίου διοξείδιο (κολλοειδές), μαγνήσιο στεατικό και μικροκρυσταλλική κυτταρίνη. Επιπρόσθετα η επικάλυψη με λεπτό υμένιο περιέχει τα ακόλουθα αδρανή συστατικά: υπομελλόζη, λακτόζη μονοϋδρική, τριακετίνη, κίτρινο σιδήρου οξείδιο, Λάκα Αργιούχου Ινδικοκαρμινίου (E132) και τιτανίου διοξείδιο.

Εμφάνιση του DUTREBIS και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι ωοειδούς σχήματος, πράσινο, με την ένδειξη «144» στη μία πλευρά. Ένα μέγεθος συσκευασίας είναι διαθέσιμο: 1 φιάλη με 60 δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

BE/LU

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

LT

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

BG

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

HU

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

CZ

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

MT

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

DK

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

NL

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

DE

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

NO

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

EE

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

AT

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.