

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DUTREBIS 150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de lamivudina y 300 mg de raltegravir (potásico).

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 39,70 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido verde, ovalado, con la marca "144" en una de las caras.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

DUTREBIS está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años y que pesen al menos 30 kg sin evidencia actual o en el pasado de resistencia viral a los medicamentos antivirales de las clases ITI (inhibidores de la transferencia de las hebras de la integrasa) e INTI (inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe instaurarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

#### Posología

DUTREBIS se debe usar en combinación con otro tratamiento antirretroviral (TAR) activo (ver secciones 4.4 y 5.1).

*Adultos, adolescentes y niños (de 6 a 11 años de edad que pesen al menos 30 kg)*

La dosis recomendada es de un comprimido (150 mg de lamivudina/300 mg de raltegravir) dos veces al día.

Raltegravir está también disponible en una formulación de comprimido masticable para niños que pesan al menos 11 kg y en formulación de granulado para suspensión oral en lactantes y niños desde 4 semanas de edad y que pesen al menos 3 kg hasta menos de 20 kg. Para obtener más información sobre la administración, consultar las fichas técnicas del comprimido masticable y del granulado para suspensión oral.

Lamivudina está también disponible como solución oral para niños mayores de tres meses de edad y que pesen menos de 14 kg o en pacientes que no puedan tragar comprimidos.

La dosis máxima es un comprimido dos veces al día.

### *Recomendación sobre dosis olvidadas*

Si los pacientes olvidan tomar DUTREBIS, se les debe aconsejar que tomen la dosis prescrita de DUTREBIS tan pronto como sea posible dentro de las 6 horas posteriores a la hora habitual de la toma. Si el olvido se percibe después de transcurridas 6 horas de la hora habitual de la toma, el paciente no debe tomar la dosis olvidada y debe seguir con la pauta de dosificación habitual.

### *Pacientes de edad avanzada*

Existe poca información sobre el uso de lamivudina y raltegravir en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Por consiguiente, DUTREBIS se debe usar con precaución en esta población. Como lamivudina se excreta fundamentalmente por el riñón y las personas de edad avanzada tienen más probabilidad de tener disminuida la función renal, se debe vigilar la función renal. Una reducción de la función renal puede requerir el cambio de DUTREBIS a un régimen de sus componentes individuales por separado (lamivudina y raltegravir). Para obtener información sobre instrucciones de administración, consultar la ficha técnica de los componentes individuales de DUTREBIS.

### *Insuficiencia renal*

No se debe administrar DUTREBIS en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $<50$  ml/min. Se debe vigilar la función renal en los pacientes con mayor probabilidad de tener disminuida la función renal. Si el aclaramiento de creatinina disminuye a  $<50$  ml/min, se debe cambiar de DUTREBIS a un régimen de sus componentes individuales por separado (lamivudina y raltegravir). Para obtener información sobre instrucciones de administración, consultar la ficha técnica de los componentes individuales de DUTREBIS. Como se desconoce la medida en la que DUTREBIS podría ser dializable, se debe evitar su administración antes de una sesión de diálisis (ver secciones 4.2 y 5.2).

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de lamivudina y raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, DUTREBIS se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Población pediátrica*

No se debe usar DUTREBIS en niños menores de 6 años de edad. La administración en niños menores de 6 años de edad y que pesen menos de 30 kg requiere ajustar la dosis en relación al peso para cada componente individual de DUTREBIS. Para obtener información sobre instrucciones de administración, consultar la ficha técnica de los componentes individuales de DUTREBIS. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 5.1 y 5.2.

### Forma de administración

#### Vía oral

Los comprimidos de DUTREBIS se pueden administrar con o sin comida.

Los comprimidos se deben tragar enteros, sin machacar ni masticar.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No se recomienda DUTREBIS para uso en monoterapia.

#### Depresión

Se ha notificado depresión, incluyendo ideación y comportamiento suicidas, con raltegravir, especialmente en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental. Se debe tener precaución cuando se administre DUTREBIS en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad psiquiátrica.

### Insuficiencia renal

No se debe administrar DUTREBIS en pacientes con un aclaramiento de creatinina <50 ml/min. Se debe vigilar la función renal en pacientes con mayor probabilidad de tener disminuida la función renal. Si el aclaramiento de creatinina disminuye a <50 ml/min, se debe cambiar de DUTREBIS a un régimen de sus componentes individuales por separado (lamivudina y raltegravir) (ver sección 4.2). Para obtener información sobre instrucciones de administración, consultar la ficha técnica de los componentes individuales de DUTREBIS.

### Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben lamivudina o cualquier otro TAR pueden seguir desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones derivadas de la infección por el VIH y, por tanto, deben permanecer bajo estrecha observación clínica por parte de médicos experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

### Transmisión del VIH

Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y que no se ha demostrado que evite la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sanguíneo. A pesar de que se ha demostrado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede descartar un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

### Fracaso virológico y desarrollo de resistencia

En general, en la farmacocinética de raltegravir se observó una considerable variabilidad interindividual e intraindividual (ver secciones 4.5 y 5.2).

Raltegravir tiene una barrera genética a la resistencia relativamente baja. Por tanto, siempre que sea posible, se debe administrar DUTREBIS con otro TAR activo para minimizar el potencial de fracaso virológico y el desarrollo de resistencia (ver sección 5.1).

### Pancreatitis

Raramente se han producido casos de pancreatitis con lamivudina. Sin embargo, no está claro si estos casos se debieron al TAR o a la enfermedad por VIH subyacente. Se debe detener inmediatamente el tratamiento con DUTREBIS si se producen signos clínicos, síntomas o anomalías de laboratorio que sugieran pancreatitis.

### Acidosis láctica

Se ha notificado acidosis láctica, habitualmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática, con el uso de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI), como lamivudina. Los síntomas precoces (hiperlactemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náusea, vómito y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluida debilidad motora).

La acidosis láctica tiene una elevada mortalidad y podría asociarse a pancreatitis, insuficiencia hepática o insuficiencia renal.

Se produjo acidosis láctica generalmente después de unos o varios meses de tratamiento.

Se debe suspender el tratamiento con INTI en el contexto de hiperlactemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o elevación rápida de los niveles de aminotransferasa.

Es necesario tener precaución al administrar un INTI a cualquier paciente (especialmente mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluidos determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes coinfectados por hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden suponer un riesgo especial.

Se debe seguir estrechamente a los pacientes con alto riesgo.

### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS en los pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de lamivudina y raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, DUTREBIS se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) y se deben controlar de acuerdo con la práctica convencional. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento.

### Pacientes con coinfección por VIH y virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con TAR tienen un riesgo mayor de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los médicos se deben remitir a las directrices actuales de tratamiento del VIH para el manejo óptimo de la infección por VIH en pacientes coinfectados por VHB. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consulte también la información del producto relevante de estos medicamentos. Si se suspende el tratamiento con DUTREBIS en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda la monitorización periódica de las pruebas de función hepática y de los marcadores de replicación del VHB, porque la retirada de lamivudina puede conducir a una exacerbación aguda de la hepatitis.

### Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluido el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, el aumento del índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección por el VIH avanzada y/o exposición a largo plazo al TARC. Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico si desarrollan molestias y dolor articular, rigidez articular o dificultad de movimiento.

### Lipodistrofia

El TARC se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH. Las consecuencias a largo plazo de estos acontecimientos actualmente se desconocen. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se ha postulado una conexión entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de la proteasa (IP) y los INTI. Un mayor riesgo de lipodistrofia ha sido asociado con factores individuales como una edad más avanzada y con factores relacionados con el medicamento, como la duración más prolongada del TAR y las alteraciones metabólicas asociadas. La exploración clínica debe incluir la evaluación en busca de signos físicos de redistribución de la grasa. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos en ayunas y de la glucemia. Los trastornos lipídicos se deben manejar según sea clínicamente adecuado (ver sección 4.8).

### Síndrome de reconstitución inmune

En los pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave en el momento de la instauración del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) se puede producir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales, la cual puede causar trastornos clínicos graves o agravar los síntomas. Habitualmente, dichas reacciones se observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía causada por *Pneumocystis carinii*. Se deben evaluar todos los síntomas inflamatorios y se debe instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

### Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado que los inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa causan *in vitro* e *in vivo* un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH-negativos expuestos *in útero* y/o después del nacimiento a inhibidores nucleósidos de

la transcriptasa inversa. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos a menudo son transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonia, convulsiones, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. A cualquier niño expuesto *in útero* a inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa, incluso niños VIH-negativos, se le debe realizar seguimiento clínico y de pruebas de laboratorio y debe ser controlado plenamente para detectar una posible disfunción mitocondrial en caso de signos o síntomas relevantes.

#### Miopatía y rabdomiólisis

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis con raltegravir. DUTREBIS se debe usar con precaución en pacientes que hayan tenido en el pasado miopatía o rabdomiólisis o que tengan cualquier factor desencadenante, incluyendo otros medicamentos asociados a estas enfermedades (ver sección 4.8).

#### Administración conjunta de otros medicamentos

No se debe tomar DUTREBIS con ningún otro medicamento que contenga lamivudina, raltegravir o medicamentos que contengan emtricitabina.

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (ver sección 4.5).

La administración conjunta de raltegravir con antiácidos con aluminio y magnesio produjo una reducción de los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración conjunta de DUTREBIS con antiácidos de aluminio y/o magnesio (ver sección 4.5).

No se debe administrar de forma conjunta DUTREBIS con rifampicina debido a que reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir (ver sección 4.5); se desconoce el impacto sobre la eficacia de raltegravir. Si no se puede evitar la administración de rifampicina, se puede cambiar DUTREBIS por un régimen de sus componentes individuales por separado (lamivudina y raltegravir). Para obtener información sobre instrucciones de administración, consultar la ficha técnica de los componentes individuales de DUTREBIS.

Además, se debe tener también precaución cuando se administre DUTREBIS junto con otros inductores potentes de la uridín difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1.

#### Reacciones cutáneas graves y de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con raltegravir, en la mayoría de los casos simultáneamente con otros medicamentos asociados con estas reacciones. Estas incluyen casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción, síntomas generales y, a veces, disfunción de órganos, incluyendo fallo hepático. Interrumpa inmediatamente DUTREBIS y otros medicamentos sospechosos si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, entre otros, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Se debe controlar el estado clínico, incluyendo transaminasas hepáticas, y se debe iniciar un tratamiento apropiado. El curso en la interrupción del tratamiento con DUTREBIS u otros medicamentos sospechosos, después de la aparición de erupción grave, puede desencadenar una reacción potencialmente mortal.

#### Erupción

La aparición de erupción se produjo con más frecuencia en pacientes tratados previamente con regímenes que contenían raltegravir y darunavir en comparación con los pacientes que recibían raltegravir sin darunavir o darunavir sin raltegravir (ver sección 4.8).

## Lactosa

Los comprimidos recubiertos con película de DUTREBIS contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Como DUTREBIS contiene lamivudina y raltegravir, cualquier interacción que se haya identificado con estos medicamentos individualmente puede producirse con DUTREBIS. Los estudios de interacciones con estos medicamentos se han realizado sólo en adultos.

En el metabolismo de lamivudina no participa la CYP3A, lo que hace que sean poco probables las interacciones con medicamentos metabolizados por este sistema (p. ej., IP).

Los estudios *in vitro* indican que raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP), no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A, no induce CYP3A4 y no inhibe el transporte mediado por la glucoproteína P. Según estos datos, no cabe esperar que raltegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o de la glucoproteína P.

Lamivudina se elimina principalmente mediante secreción renal activa a través del sistema de transporte catiónico orgánico. Se debe valorar la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados de forma simultánea, especialmente cuando la vía principal de eliminación es la secreción renal activa a través del sistema de transporte catiónico orgánico, p. ej., trimetoprima. Otros medicamentos (p. ej., ranitidina, cimetidina) se eliminan sólo en parte por este mecanismo y se demostró que no interactúan con lamivudina. Los INTI (p. ej., didanosina y zidovudina) no se eliminan mediante este mecanismo y es poco probable que interaccionen con lamivudina.

Según los resultados de estudios *in vitro* e *in vivo*, raltegravir se elimina principalmente metabolizándose por glucuronidación por la vía mediada por la UGT1A1.

Aunque los estudios *in vitro* indicaron que raltegravir no es un inhibidor de las UDP glucuronosiltransferasas (UGT) 1A1 y 2B7, un ensayo clínico sugirió que *in vivo* puede existir cierta inhibición de la UGT1A1 basándose en los efectos observados en la glucuronidación de la bilirrubina. Sin embargo, parece improbable que la magnitud de los efectos tenga como resultado interacciones farmacológicas clínicamente importantes.

Se observó una considerable variabilidad interindividual e intraindividual en la farmacocinética de raltegravir. La siguiente información sobre las interacciones farmacológicas está basada en los valores de la media geométrica; no pudiéndose predecir con exactitud el efecto a nivel individual.

En un estudio de interacción medicamentosa con DUTREBIS y etravirina, no hubo interacción medicamentosa clínicamente significativa entre raltegravir y etravirina, con respecto a raltegravir. No es necesario ajustar la dosis cuando estos medicamentos se administran juntos.

La administración de trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) 160 mg/800 mg produce un aumento del 40 % de la exposición de lamivudina, debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interaccionó. Sin embargo, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS (ver sección 4.2). Lamivudina no tiene efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando esté justificada la administración concomitante con DUTREBIS, se debe vigilar clínicamente a los pacientes. Se debe evitar la administración conjunta de DUTREBIS con altas dosis de cotrimoxazol para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) y la toxoplasmosis.

Se observó un moderado aumento de la  $C_{\max}$  (28 %) de zidovudina cuando se administró con lamivudina, sin embargo la exposición global (AUC) no se vio significativamente alterada. Zidovudina no tiene efecto sobre la farmacocinética de lamivudina (ver sección 5.2).



A continuación, en la Tabla 1 se enumeran las interacciones entre los componentes de DUTREBIS y los medicamentos administrados de forma conjunta.

**Tabla 1**  
**Datos de interacción farmacocinética entre los componentes individuales de DUTREBIS y otros medicamentos**

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la coadministración con DUTREBIS
<b>ANTIRRETROVIRALES</b>		
<i>Inhibidores de la proteasa (IP)</i>		
<b>atazanavir /ritonavir /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑41 % AUC de raltegravir ↑77 % C <sub>12h</sub> de raltegravir ↑24 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (inhibición de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS.
<b>atazanavir /ritonavir /lamivudina</b>	Interacción no estudiada	
<b>típranavir /ritonavir /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓24 % AUC de raltegravir ↓55 % C <sub>12h</sub> de raltegravir ↓18 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS.
<b>típranavir /ritonavir /lamivudina</b>	Interacción no estudiada	
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i>		
<b>efavirenz /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dosis única)	↓36 % AUC de raltegravir ↓21 % C <sub>12h</sub> de raltegravir ↓36 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (inducción de la UGT1A1)	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS.
<b>efavirenz /lamivudina</b>	Interacción no estudiada	
<b>etravirina /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓10 % AUC de raltegravir ↓34 % C <sub>12h</sub> de raltegravir ↓11 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (inducción de UGT1A1)  ↑10 % AUC de etravirina ↑17 % C <sub>12h</sub> de etravirina ↑4 % C <sub>máx</sub> de etravirina	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS o etravirina.
<b>etravirina /DUTREBIS</b> (DUTREBIS 150 mg lamivudina 300 mg raltegravir)	↑ 8 % AUC de raltegravir ↑ 20 % C <sub>máx</sub> de raltegravir ↓ 14 % C <sub>12h</sub> de raltegravir	
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
<b>emtricitabina</b>	Interacción medicamentosa no estudiada	No se recomienda usar DUTREBIS en combinación con medicamentos que contengan emtricitabina, ya que tanto lamivudina (en DUTREBIS) como emtricitabina son análogos de citidina (lo que significa riesgo de interacciones intracelulares, (ver sección 4.4)).

<b>Medicamentos por área terapéutica</b>	<b>Interacción</b> (mecanismo, si se conoce)	<b>Recomendaciones relativas a la coadministración con DUTREBIS</b>
<b>tenofovir /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	<p>↑49 % AUC de raltegravir  ↑3 % C<sub>12h</sub> de raltegravir  ↑64 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p>(mecanismo de interacción desconocido)</p> <p>↓10 % AUC de tenofovir  ↓13 % C<sub>24h</sub> de tenofovir  ↓23 % C<sub>máx</sub> de tenofovir</p>	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS o de disoproxil fumarato de tenofovir.
<b>tenofovir /lamivudina</b>	Interacción no estudiada	
<b>zidovudina /lamivudina</b>	<p>FC de lamivudina ↔</p> <p>↑ 28 % C<sub>máx</sub> de zidovudina  ↔ AUC de zidovudina</p>	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS o lamivudina.
<b>zidovudina /raltegravir</b>	Interacción no estudiada	
<b>cladribina /raltegravir</b>	Interacción no estudiada	No se recomienda el uso concomitante de DUTREBIS con cladribina.
<b>cladribina /lamivudina</b>	Posible interacción entre lamivudina y cladribina debido a inhibición de la fosforilación intracelular de cladribina por lamivudina.	
<i>Inhibidores del CCR5</i>		
<b>maraviroc /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	<p>↓37 % AUC de raltegravir  ↓28 % C<sub>12h</sub> de raltegravir  ↓33 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p>(mecanismo de interacción desconocido)</p> <p>↓14 % AUC de maraviroc  ↓10 % C<sub>12h</sub> de maraviroc  ↓21 % C<sub>máx</sub> de maraviroc</p>	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS o de maraviroc.
<b>maraviroc /lamivudina</b>	Interacción no estudiada	
<b>ANTIVIRALES PARA EL VIH</b>		
<i>Inhibidores de la proteasa NS3/4A (IP)</i>		
<b>boceprevir /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dosis única)	<p>↑ 4 % AUC de raltegravir  ↓ 25 % C<sub>12h</sub> de raltegravir  ↑ 11 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p>↓ 2 % AUC de boceprevir  ↓ 26 % C<sub>8h</sub> de boceprevir  ↓ 4 % C<sub>máx</sub> de boceprevir</p> <p>(mecanismo de interacción desconocido)</p>	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS o de boceprevir.
<b>boceprevir /lamivudina</b>	Interacción no estudiada	
<b>ANTIMICROBIANOS</b>		
<i>Antimicobacterianos</i>		
<b>rifampicina /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dosis única)	<p>↓40 % AUC de raltegravir  ↓61 % C<sub>12h</sub> de raltegravir  ↓38 % C<sub>máx</sub> de raltegravir</p> <p>(inducción de la UGT1A1)</p>	No se recomienda la coadministración de rifampicina con DUTREBIS. Si es inevitable la administración junto con rifampicina, se puede

<b>Medicamentos por área terapéutica</b>	<b>Interacción</b> (mecanismo, si se conoce)	<b>Recomendaciones relativas a la coadministración con DUTREBIS</b>
<b>rifampicina /lamivudina</b>	Interacción no estudiada	cambiar DUTREBIS por un régimen de sus componentes individuales por separado (lamivudina y raltegravir). Para obtener información sobre instrucciones de administración, consultar la ficha técnica de los componentes individuales de DUTREBIS (ver sección 4.2).
<b>trimetoprima /sulfametoxazol /raltegravir</b>	Interacción no estudiada	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS o trimetoprima /sulfametoxazol (cotrimoxazol), a menos que el paciente tenga insuficiencia renal (ver sección 4.2).  Se debe evitar la coadministración de DUTREBIS con dosis altas de cotrimoxazol para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> (NPC) y la toxoplasmosis.
<b>trimetoprima /sulfametoxazol /lamivudina</b>	↑40 % AUC de lamivudina  FC de trimetoprima ↔ FC de sulfametoxazol ↔	
<b>SEDANTES</b>		
<b>midazolam /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓8 % AUC de midazolam ↑3 % C <sub>máx</sub> de midazolam	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS o de midazolam.
<b>midazolam /lamivudina</b>	Interacción no estudiada	Estos resultados indican que raltegravir no es un inductor ni un inhibidor de la CYP3A4, por lo que no se prevé que raltegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de la CYP3A4.
<b>ANTIÁCIDOS QUE CONTIENEN UN CATION METÁLICO</b>		
<b>antiácido que contiene hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓ 49 % AUC de raltegravir ↓ 63 % C <sub>12h</sub> de raltegravir ↓ 44 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  <u>2 horas antes de la toma de raltegravir</u> ↓ 51 % AUC de raltegravir ↓ 56 % C <sub>12h</sub> de raltegravir ↓ 51 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  <u>2 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓ 30 % AUC de raltegravir ↓ 57 % C <sub>12h</sub> de raltegravir ↓ 24 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  <u>6 horas antes de la toma de</u>	Los antiácidos que contienen aluminio y magnesio reducen los niveles plasmáticos de raltegravir. No se recomienda la administración simultánea de DUTREBIS con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la coadministración con DUTREBIS
	<u>raltegravir</u> ↓ 13 % AUC de raltegravir ↓ 50 % C <sub>12 hr</sub> de raltegravir ↓ 10 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  <u>6 horas después de la toma de raltegravir</u> ↓ 11 % AUC de raltegravir ↓ 49 % C <sub>12 hr</sub> de raltegravir ↓ 10 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (quelación de cationes metálicos)	
<b>antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio /lamivudina</b>	Interacción no estudiada	
<b>antiácido que contiene carbonato de calcio /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓ 55 % AUC de raltegravir ↓ 32 % C <sub>12h</sub> de raltegravir ↓ 52 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (quelación de cationes metálicos)	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS.
<b>antiácido que contiene carbonato de calcio /lamivudina</b>	Interacción no estudiada	
<b>ANTAGONISTAS H2 E INHIBIDORES DE LA POMPA DE PROTONES</b>		
<b>omeprazol /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑37 % AUC de raltegravir ↑24 % C <sub>12h</sub> de raltegravir ↑51 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (aumento de la solubilidad)	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS.
<b>omeprazol /lamivudina</b>	Interacción no estudiada	
<b>famotidina /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↑44 % AUC de raltegravir ↑6 % C <sub>12h</sub> de raltegravir ↑60 % C <sub>máx</sub> de raltegravir  (aumento de la solubilidad)	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS.
<b>famotidina /lamivudina</b>	Interacción no estudiada	
<b>ANTICONCEPTIVOS HORMONALES</b>		
<b>Etinilestradiol Norelgestromina /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↓ 2% AUC de etinilestradiol ↑ 6% C <sub>máx</sub> de etinilestradiol ↑ 14% AUC de norelgestromina ↑ 29% C <sub>máx</sub> de norelgestromina	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS o de los anticonceptivos hormonales (a base de estrógenos y/o de progesterona).
<b>Etinilestradiol Norelgestromina /lamivudina</b>	Interacción no estudiada	
<b>ANALGÉSICOS OPIOIDES</b>		
<b>metadona /raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dos veces al día)	↔ AUC de metadona ↔ C <sub>máx</sub> de metadona	No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS o de metadona.
<b>metadona /lamivudina</b>	Interacción no estudiada	

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No se debe utilizar DUTREBIS durante el embarazo.

No hay datos suficientes relativos al uso de raltegravir en mujeres embarazadas; sin embargo, una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas a las que se administró lamivudina (datos en más de 1.000 embarazos) indican que no produce malformaciones. Los estudios con raltegravir en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

En pacientes coinfectadas con hepatitis que están siendo tratadas con DUTREBIS y posteriormente se quedan embarazadas, se debe valorar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al suspender el tratamiento con DUTREBIS.

##### *Disfunción mitocondrial*

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en lactantes expuestos intraútero y/o después del nacimiento a inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ver sección 4.4).

##### *Registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales*

Para vigilar los resultados en la madre y en el feto en pacientes a las que se les ha administrado inadvertidamente DUTREBIS durante el embarazo, se ha creado un registro de embarazos de las pacientes tratadas con antirretrovirales. Se recomienda que los médicos incluyan a las pacientes en este registro.

Como regla general, cuando se decida utilizar antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y consecuentemente reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos en animales así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas con el fin de caracterizar la seguridad para el feto.

##### Lactancia

No se recomienda la lactancia materna mientras se esté tomando DUTREBIS. Como regla general, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Después de la administración oral, lamivudina se excretó en la leche materna a concentraciones similares a las observadas en el suero.

Se desconoce si raltegravir se excreta en la leche materna. No obstante, raltegravir se excreta por la leche de ratas en período de lactancia. En ratas, a una dosis materna de 600 mg/kg/día, las concentraciones medias del principio activo en la leche fueron aproximadamente 3 veces mayores que en el plasma materno.

##### Fertilidad

No se dispone de datos humanos sobre el efecto de DUTREBIS sobre la fertilidad. No se observó efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis de raltegravir de hasta 600 mg/kg/día, que condujeron a una exposición 3 veces superior a la exposición con la dosis recomendada en seres humanos.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han notificado mareos en algunos pacientes durante el tratamiento con regímenes que incluyen raltegravir, lo que puede influir en la capacidad de algunos pacientes para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado específicamente ensayos clínicos en pacientes tratados con DUTREBIS. El perfil de seguridad de DUTREBIS se basa en los datos de seguridad procedente de los componentes individuales por separado de DUTREBIS (lamivudina y raltegravir).

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas durante el tratamiento con lamivudina son cefalea, náusea, malestar, cansancio, signos y síntomas nasales, diarrea y tos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con raltegravir fueron cefalea y náusea.

Se han notificado casos de acidosis láctica, a veces mortal, habitualmente asociados a hepatomegalia grave y esteatosis hepática, con el uso de análogos de nucleósidos (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de cáncer en los pacientes tratados previamente y en pacientes no tratados previamente que recibieron raltegravir junto con otros medicamentos antirretrovirales. Los tipos y tasas de cánceres específicos fueron los esperados en una población con inmunodeficiencia intensa. El riesgo de desarrollar cáncer en estos ensayos fue similar en los grupos que recibieron raltegravir y en los grupos que recibieron los comparadores.

Se observaron valores analíticos anormales en la creatinina quinasa de grado 2-4 en pacientes tratados con raltegravir. Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. DUTREBIS se debe usar con precaución en pacientes que hayan tenido en el pasado miopatía o rabdomiólisis o que tengan cualquier factor desencadenante, incluyendo otros medicamentos asociados a estas enfermedades (ver sección 4.4).

El TARC se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH, incluida la pérdida de la grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia de la mama y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

El TARC se ha asociado con anomalías metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperactemia (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo normalmente reconocidos, con infección por el VIH avanzada o exposición a largo plazo al TARC. Se desconoce la frecuencia (ver sección 4.4).

Se puede originar una reacción inflamatoria como consecuencia de infecciones oportunistas asintomáticas o residuales en pacientes infectados por el VIH con una deficiencia inmunitaria grave ya existente en el momento de inicio del TARC. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

### Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento del VIH con lamivudina y/o raltegravir (solos o en combinación con otros TAR).

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización mediante el sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Lamivudina y/o raltegravir (solos o en combinación con otro TAR)*</b>
Infecciones e infestaciones	poco frecuentes	herpes genital, foliculitis, gastroenteritis, herpes simplex, infección por virus herpes, herpes zóster, influenza, nodo linfático abscesado linfático, molusco contagioso, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	poco frecuentes	papiloma de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	poco frecuentes	anemia ferropénica, dolor en los ganglios linfáticos, linfadenopatía, neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia
	muy raras	aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema inmunológico	poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune, hipersensibilidad a fármaco, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	frecuentes	apetito disminuido
	poco frecuentes	caquexia, diabetes mellitus, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperfagia, apetito aumentado, polidipsia, trastorno de grasa corporal
Trastornos psiquiátricos	frecuentes	sueños anormales, insomnio, pesadilla, comportamiento anormal, depresión
	poco frecuentes	trastorno mental, intento de suicidio, ansiedad, estado confusional, estado de ánimo deprimido, depresión mayor, insomnio intermedio, alteración del humor, crisis de angustia, trastorno del sueño, ideación suicida, comportamiento suicida (particularmente en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes	mareos, cefalea, hiperactividad psicomotora
	poco frecuentes	amnesia, síndrome del túnel carpiano, trastorno cognoscitivo, alteración de la atención, mareo postural, disgeusia, hipersomnía, hipoestesia, letargia, alteración de la memoria, migraña, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea de tensión, temblor, sueño deficiente
Trastornos oculares	poco frecuentes	alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	frecuentes	vértigo
	poco frecuentes	acúfenos
Trastornos cardíacos	poco frecuentes	palpitaciones, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares	poco frecuentes	acaloramiento, hipertensión

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Lamivudina y/o raltegravir (solos o en combinación con otro TAR)*</b>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	frecuentes	tos, congestión nasal
	poco frecuentes	disfonía, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	frecuentes	distensión abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal o calambres abdominales
	poco frecuentes	gastritis, molestia abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, abdomen sensible, molestia anorrectal, estreñimiento, boca seca, malestar epigástrico, duodenitis erosiva, eructos, enfermedad por reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, odinofagia, pancreatitis, úlcera péptica, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes	erupción, alopecia
	poco frecuentes	acné, dermatitis acneiforme, piel seca, eritema, rostro demacrado, hiperhidrosis, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, sudores nocturnos, prurigo, prurito, prurito generalizado, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción prurítica, lesión de la piel, urticaria, xeroderma, síndrome de Stevens-Johnson, erupción inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
	raras	angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuentes	artralgia, trastornos musculares
	poco frecuentes	artritis, dolor de espalda, dolor en flanco, dolor musculoesquelético, mialgia, cervicalgia, osteopenia, dolor en una extremidad, tendinitis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	poco frecuentes	insuficiencia renal, nefritis, nefrolitiasis, nicturia, quiste renal, deterioro renal, nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	poco frecuentes	disfunción eréctil, ginecomastia, síntomas menopáusicos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuentes	astenia, fatiga, malestar general, fiebre
	poco frecuentes	malestar torácico, escalofrío, edema de cara, tejido adiposo aumentado, sensación de inquietud, masa submandibular, edema periférico, dolor
Exploraciones complementarias	frecuentes	linfocitos atípicos, elevaciones de las enzimas hepáticas (AST, ALT), triglicéridos elevados en sangre, lipasa elevada, amilasa pancreática elevada en sangre

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Lamivudina y/o raltegravir (solos o en combinación con otro TAR)*
	poco frecuentes	recuento absoluto de neutrófilos disminuido, fosfatasa alcalina elevada, albúmina en sangre disminuida, amilasa elevada en sangre, bilirrubina elevada en sangre, colesterol elevado en sangre, creatinina elevada en sangre, glucosa elevada en sangre, nitrógeno ureico elevado en sangre, creatinina fosfoquinasa aumentada, glucosa en ayunas aumentada, presencia de glucosuria, lipoproteínas de alta densidad elevadas, proporción normalizada internacional aumentada, lipoproteínas de baja densidad elevadas, recuento disminuido de plaquetas, hematíes en orina positivo, perímetro abdominal aumentado, peso aumentado, recuento disminuido de leucocitario
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	poco frecuentes	sobredosis accidental
*Los datos de reacciones adversas se recogieron de acuerdo con cada componente individual de DUTREBIS.		

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Para cada una de las siguientes reacciones adversas clínicas notificadas para raltegravir hubo al menos un caso grave: herpes genital, anemia, síndrome de reconstitución inmune, depresión, trastorno mental, intento de suicidio, gastritis, hepatitis, insuficiencia renal y sobredosis accidental.

En ensayos clínicos de pacientes previamente tratados que recibieron raltegravir, se observó erupción, independientemente de la causalidad, con más frecuencia en los regímenes con raltegravir y darunavir en comparación con los que contenían raltegravir sin darunavir o darunavir sin raltegravir. La erupción considerada por el investigador como relacionada con el medicamento se produjo en tasas similares. Las tasas de exposición ajustada de erupción (todas las causas) fueron 10,9; 4,2 y 3,8 por 100 pacientes-año respectivamente; y para la erupción relacionada con el medicamento fueron 2,4; 1,1 y 2,3 por 100 pacientes-año respectivamente. Las erupciones observadas en los ensayos clínicos fueron de gravedad leve a moderada y no hubo que interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

#### Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C

En ensayos de fase II con raltegravir, a pacientes tratados previamente (N = 114/699 o 16 %; VHB=6 %, VHC=9 %, VHB+VHC=1 %) y a pacientes no tratados previamente (N = 34/563 o 6 %; VHB=4 %, VHC=2 %, VHB+VHC=0,2 %) con coinfección crónica (pero no aguda) activa por hepatitis B y/o hepatitis C se les permitió la inclusión siempre que las pruebas de función hepática basales no superaran 5 veces el límite superior de la normalidad. En general, el perfil de seguridad de raltegravir en los pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección por el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C, aunque las tasas de valores anormales de AST y ALT eran algo mayores en el subgrupo con coinfección por el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C para ambos grupos de tratamientos. A las 96 semanas, en los pacientes tratados previamente, los valores analíticos anormales de grado 2 o superiores, que representan un grado de empeoramiento respecto al basal en la AST, ALT o en la bilirrubina total, se produjeron en el 29 %, 34 % y 13 %, respectivamente, de los pacientes coinfectados tratados con raltegravir, en comparación con el 11 %, 10 % y 9 % del resto de los pacientes tratados con raltegravir. A las 240 semanas, en pacientes no tratados previamente, se produjeron anomalías de laboratorio de grado 2 o mayor que representan un empeoramiento del grado respecto al basal de AST, ALT o bilirrubina total en el 22 %, 44 % y 17 %, respectivamente, de los pacientes coinfectados tratados con raltegravir en comparación con el 13 %, 13 % y 5 % del resto de los pacientes tratados con raltegravir.

Se identificaron las siguientes reacciones adversas a través de la vigilancia post-comercialización de raltegravir: trombocitopenia, ideación suicida, comportamiento suicida (particularmente en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica preexistente), fallo hepático, síndrome de Stevens-Johnson, erupción inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), rabdomiólisis.

#### Población pediátrica

No se debe usar DUTREBIS en niños menores de 6 años de edad ni en pacientes que pesan menos de 30 kg de acuerdo a los requisitos de dosis basados en el peso en esta población de pacientes (ver sección 5.2).

En el ensayo clínico IMPAACT P1066 se estudió raltegravir en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad infectados por VIH-1 y tratados previamente con antirretrovirales (ver secciones 5.1 y 5.2). De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de raltegravir.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento en la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de hiperactividad psicomotora de Grado 3, comportamiento anormal e insomnio, un paciente experimentó una erupción alérgica grave de Grado 2 relacionada con el medicamento.

Un paciente experimentó alteraciones de laboratorio relacionadas con el medicamento, alteraciones de los niveles de la AST de Grado 4 y de la ALT de Grado 3, las cuales se consideraron graves.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

### **4.9 Sobredosis**

La administración de lamivudina a dosis muy elevadas en estudios de dosis única con animales no dio lugar a ninguna toxicidad orgánica. Se dispone de datos limitados sobre las consecuencias de la ingestión de una sobredosis única en seres humanos. No se produjeron muertes y los pacientes se recuperaron. No se han identificado signos o síntomas específicos después de dicha sobredosis.

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas convencionales de soporte, p. ej., eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, llevar a cabo una vigilancia clínica (que incluya la realización de un electrocardiograma) e instaurar un tratamiento de soporte si es necesario.

Dado que lamivudina es dializable, se podría usar la hemodiálisis continua en el tratamiento de la sobredosis, aunque esto no se haya estudiado.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con raltegravir.

Se debe tener en cuenta que raltegravir se presenta para uso clínico en forma de sal potásica. Se desconoce en qué medida se puede dializar raltegravir.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de las infecciones por VIH, combinaciones, código ATC: J05AR16

#### Mecanismo de acción

Lamivudina es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI) que tiene actividad frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis B (VHB).

Raltegravir es un inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa activo frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

#### Actividad antiviral *in vitro*

Los datos *in vitro* tienden a sugerir que la continuación de lamivudina dentro del régimen antirretroviral a pesar del desarrollo de M184V podría aportar una actividad antirretroviral residual (probablemente a través del deterioro de la capacidad de replicación del virus). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos.

Raltegravir a concentraciones de  $31 \pm 20$  nM condujo a una inhibición del 91% (IC<sub>95</sub>) de la replicación del VIH-1 (en relación con un cultivo infectado por virus y no tratado) en cultivos de células linfoides T humanas infectadas con la variante H9IIIB del VIH-1 adaptada a la línea celular. Además, raltegravir inhibió la replicación viral en cultivos de células mononucleares de sangre periférica humana activada por mitógeno infectadas con diversos aislados clínicos primarios de VIH-1, incluidos aislados de 5 subtipos no B y aislados resistentes a inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa. En un ensayo de infección de ciclo único, raltegravir inhibió la infección de 23 aislados de VIH que representan 5 subtipos no B y 5 formas recombinantes circulantes con valores de IC<sub>50</sub> que van de 5 a 12 nM.

#### Resistencia

La resistencia del VIH-1 a la lamivudina conlleva el desarrollo de un cambio del aminoácido M184V cerca del lugar activo de la transcriptasa inversa (TI) viral. Esta variante surge tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina. Los mutantes de M184V muestran una sensibilidad muy reducida a la lamivudina y muestran disminución de la capacidad replicativa viral *in vitro*. Los estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a la zidovudina pueden pasar a ser sensibles a zidovudina cuando adquieren simultáneamente resistencia a lamivudina. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos sigue sin estar bien definida.

La resistencia cruzada conferida por la TI M184V está limitada dentro de los medicamentos antirretrovirales en la clase de inhibidores nucleósidos. Zidovudina y estavudina mantienen sus actividades antirretrovirales frente al VIH-1 resistente a lamivudina. Abacavir mantiene sus actividades antirretrovirales frente al VIH-1 resistente a lamivudina portador sólo de la mutación M184V. El mutante de TI M184V muestra una disminución <4 veces en sensibilidad a didanosina; se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. No se han estandarizado las pruebas de sensibilidad *in vitro* y los resultados pueden variar de acuerdo con los factores metodológicos.

Lamivudina demuestra una baja citotoxicidad para los linfocitos de sangre periférica, para líneas celulares establecidas de linfocitos y monocitos-macrófagos y diversas células progenitoras de médula ósea *in vitro*.

La mayoría de los virus aislados de pacientes en los que ha fracasado raltegravir mostraban un elevado nivel de resistencia a raltegravir como consecuencia de la aparición de dos o más mutaciones. La mayoría presentaba una mutación en el aminoácido de la posición 155 (N155 cambio por H), en el aminoácido de la posición 148 (Q148 cambio por H, K o R) o en el aminoácido de la posición 143 (Y143 cambio por H, C o R) y una o más mutaciones adicionales de la integrasa (por ej., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Las mutaciones reducen la susceptibilidad

del virus a raltegravir y la adición de otras mutaciones disminuye aún más la susceptibilidad a raltegravir. Los factores que reducían la probabilidad de desarrollar resistencia eran una carga viral baja en el periodo basal y el uso de otros antirretrovirales activos. Las mutaciones que confieren resistencia a raltegravir generalmente también confieren resistencia a elvitegravir, un inhibidor de la transferencia de las hebras mediada por la integrasa. Las mutaciones en el aminoácido 143 confieren mayor resistencia a raltegravir que a elvitegravir y la mutación E92Q confiere mayor resistencia a elvitegravir que a raltegravir. Los virus que albergan una mutación en el aminoácido 148, junto con una o más mutaciones adicionales de resistencia a raltegravir, pueden tener también resistencia clínicamente significativa a dolutegravir.

#### Eficacia clínica con lamivudina

En ensayos clínicos, lamivudina en combinación con zidovudina ha demostrado reducir la carga viral del VIH-1 y aumentar el recuento de células CD4. Los datos del criterio de valoración clínico indican que lamivudina en combinación con zidovudina, produce una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad y de la mortalidad.

Las evidencias de los ensayos clínicos demuestran que lamivudina más zidovudina retrasa la aparición de aislados resistentes a zidovudina en personas no tratadas previamente con antirretrovirales.

La lamivudina se ha usado ampliamente como parte integrante del tratamiento de combinación antirretroviral con otros medicamentos antirretrovirales de la misma clase (NRTI) o diferentes clases (IP, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa).

El tratamiento antirretroviral con varios medicamentos conteniendo lamivudina ha demostrado ser eficaz en pacientes que no han sido tratados previamente con antirretrovirales así como en pacientes con virus que contienen las mutaciones M184V.

La relación entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a lamivudina y la respuesta clínica al tratamiento que contiene lamivudina sigue en investigación.

No se ha investigado específicamente el uso de lamivudina en pacientes con VIH coinfectados por VHB.

#### Eficacia clínica con raltegravir

La evidencia de la eficacia de raltegravir se basó en los análisis de los datos a las 96 semanas de dos ensayos clínicos (BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2, Protocolos 018 y 019), aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que habían sido tratados previamente con antirretrovirales y el análisis de los datos a las 240 semanas de un ensayo clínico (STARTMRK, Protocolo 021), aleatorizado, doble ciego, con control activo, en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no habían sido tratados previamente con antirretrovirales.

#### *Pacientes adultos tratados previamente*

Los ensayos clínicos BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 (ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo) evaluaron la seguridad y la actividad antirretroviral de raltegravir 400 mg dos veces al día frente a placebo en una combinación con tratamiento de base optimizado (TBO) en pacientes infectados por VIH, de 16 años o más, con resistencia documentada como mínimo a 1 medicamento en cada una de las 3 clases de tratamientos antirretrovirales (INTI, INNTI, IP). Antes de la aleatorización, el investigador eligió el TBO para cada paciente basándose en los tratamientos previos que había recibido el paciente y en los resultados de las pruebas de resistencia viral genotípica y fenotípica en el periodo basal.

Los datos demográficos (sexo, edad y raza) y las características basales de los pacientes de los grupos que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día y placebo eran similares. Los pacientes habían recibido previamente una mediana de 12 antirretrovirales durante una mediana de 10 años. En el TBO se usó una mediana de 4 antirretrovirales.

*Análisis de los resultados a las 48 y 96 semanas*

Los resultados duraderos (semana 48 y semana 96) agrupados de los pacientes que recibieron la dosis recomendada de raltegravir de 400 mg dos veces al día en los ensayos BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2**  
**Resultados de eficacia en las semanas 48 y 96**

Ensayos BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
<b>Porcentaje de ARN del VIH &lt; 400 copias/ml (IC 95%)</b>				
Todos los pacientes <sup>†</sup>	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Características basales <sup>‡</sup>				
ARN del VIH	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
> 100.000 copias/ml				
≤ 100.000 copias/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm <sup>3</sup>	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 células/mm <sup>3</sup>	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Puntuación de sensibilidad (PSG) <sup>§</sup>				
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 o más	84 (77, 89)	55 (42, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
<b>Porcentaje de ARN del VIH &lt; 50 copias/ml (IC 95%)</b>				
Todos los pacientes <sup>†</sup>	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Características basales <sup>‡</sup>				
ARN del VIH	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
> 100.000 copias/ml				
≤ 100.000 copias/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm <sup>3</sup>	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	57 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 células/mm <sup>3</sup>	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Puntuación de sensibilidad (PSG) <sup>§</sup>				
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 o más	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
<b>Media del cambio en linfocitos CD4 (IC 95%), células/mm<sup>3</sup></b>				
Todos los pacientes <sup>†</sup>	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Características basales <sup>‡</sup>				
ARN del VIH	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
> 100.000 copias/ml				
≤ 100.000 copias/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
Recuento de CD4 ≤ 50 células/mm <sup>3</sup>	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 células/mm <sup>3</sup>	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)

Ensayos BENCHMRK 1 y 2 agrupados	48 Semanas		96 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)	Raltegravir 400 mg dos veces al día + TBO (N = 462)	Placebo + TBO (N = 237)
Parámetro				
Puntuación de sensibilidad (PSG) <sup>§</sup>				
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 o más	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 123)

<sup>†</sup> Los pacientes que no completaron el tratamiento se consideraron fracasos: se consideró que en los pacientes que se retiraron prematuramente el tratamiento habrían fracasado después. Se comunican los porcentajes de pacientes con respuesta y los intervalos de confianza (IC) del 95 % correspondiente.

<sup>‡</sup> Para los análisis por factores pronósticos, los fracasos virológicos fueron arrastrados para porcentajes <400 y 50 copias/ml. Para los cambios medios en el recuento de células CD4 se usó el valor basal arrastrado para los fracasos virológicos.

<sup>§</sup> La puntuación de sensibilidad genotípica (PSG) se definió como el número total de TAR orales en el tratamiento de base optimizado (TBO) frente a los cuales el aislado viral de un paciente fue sensible desde el punto de vista genotípico según los resultados de las pruebas de resistencia genotípica. El uso de enfuvirtida en TBO en los pacientes no tratados previamente con enfuvirtida se consideró como un fármaco activo en TBO. Asimismo, el uso de darunavir en TBO en los pacientes no tratados previamente con darunavir se consideró como un fármaco activo en TBO.

Raltegravir alcanzó unas respuestas virológicas (utilizando la aproximación  $N_{\text{finalización}} = \text{Fracaso}$ ) de unas concentraciones de ARN del VIH de < 50 copias/ml en el 61,7 % de los pacientes en la semana 16, del 62,1 % en la semana 48 y del 57,0 % en la semana 96. Algunos pacientes experimentaron recaída virológica entre la semana 16 y la semana 96. Los factores asociados al fracaso son una carga viral alta en el período basal y un TBO que no incluyese al menos un medicamento activo potente.

#### *Cambio a raltegravir*

Los ensayos clínicos SWITCHMRK 1 y 2 (Protocolos 032 y 033) evaluaron a pacientes infectados con el VIH que recibían tratamiento supresor (ARN del VIH < 50 copias/ml en la selección; régimen estable > 3 meses) con lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 comprimidos dos veces al día más al menos 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y que se aleatorizaron 1:1 para continuar con lopinavir (+) ritonavir 2 comprimidos dos veces al día (n=174 y n=178, respectivamente) o para sustituir lopinavir (+) ritonavir con raltegravir 400 mg dos veces al día (n=174 y n=176, respectivamente). No se excluyeron los pacientes con antecedentes de fracaso virológico y no se limitó el número de tratamientos antirretrovirales previos.

Estos ensayos clínicos se cancelaron después del análisis de eficacia principal en la semana 24 puesto que no lograron demostrar la no inferioridad de raltegravir frente a lopinavir (+) ritonavir. En ambos ensayos, en la semana 24, la supresión del ARN del VIH hasta menos de 50 copias/ml se mantuvo en el 84,4 % del grupo de raltegravir frente al 90,6 % del grupo de lopinavir (+) ritonavir, (no finalización=fracaso). Ver la sección 4.4 acerca de la necesidad de administrar raltegravir con otro medicamento activo.

#### *Pacientes adultos no tratados previamente*

El ensayo clínico STARTMRK (ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control activo) evaluó la seguridad y la actividad antirretroviral de raltegravir 400 mg dos veces al día frente a efavirenz 600 mg al acostarse, en una combinación con emtricitabina (+) tenofovir, en pacientes infectados por VIH no tratados previamente con ARN del VIH > 5.000 copias/ml. La aleatorización se estratificó por nivel de ARN del VIH en la selección ( $\leq 50.000$  copias/ml y  $> 50.000$  copias/ml) y por estado de hepatitis B o C (positivo o negativo).

Los datos demográficos de los pacientes (sexo, edad y raza) y las características basales fueron comparables entre el grupo que recibió raltegravir 400 mg dos veces al día y el grupo que recibió efavirenz 600 mg al acostarse.

#### *Análisis de los resultados a las 48 y 240 semanas*

En cuanto al criterio principal de valoración de la eficacia, la proporción (%) de pacientes que alcanzan ARN del VIH < 50 copias/ml en la semana 48 fue 241/280 (86,1 %) en el grupo que recibía

raltegravir y 230/281 (81,9 %) en el grupo que recibía efavirenz. La diferencia en el tratamiento (raltegravir - efavirenz) fue 4,2 % con el correspondiente IC del 95 % de (-1,9; 10,3) que establece que raltegravir no es inferior a efavirenz (valor p para la no inferioridad < 0,001). A la semana 240, la diferencia de tratamiento (raltegravir - efavirenz) fue 9,5 % con el correspondiente IC del 95 % de (1,7; 17,3). Los resultados de las semanas 48 y 240 para los pacientes que recibían la dosis recomendada de raltegravir 400 mg dos veces al día del ensayo STARTMRK se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3**  
**Resultado de eficacia en las semanas 48 y 240**

Ensayo STARTMRK	48 Semanas		240 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)
<b>Porcentaje de ARN del VIH &lt; 50 copias/ml (IC 95%)</b>				
Todos los pacientes <sup>†</sup>	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Características basales <sup>‡</sup>				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100.000 copias/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm <sup>3</sup>				
> 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	84 (64, 95)	86 (64, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
> 200 células/mm <sup>3</sup>	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
Subtipo viral Clado B				
Clado no B	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)	
96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)	
<b>Media del cambio en linfocitos CD4 (IC 95%), células./mm<sup>3</sup></b>				
Todos los pacientes <sup>‡</sup>	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Características basales <sup>‡</sup>				
ARN del VIH > 100.000 copias/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100.000 copias/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm <sup>3</sup>				
> 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 200 células/mm <sup>3</sup>	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)	

Ensayo STARTMRK	48 Semanas		240 Semanas	
	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)	Raltegravir 400 mg dos veces al día (N = 281)	Efavirenz 600 mg al acostarse (N = 282)
Subtipo viral Clado B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Clado no B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

† Los pacientes que no completaron el tratamiento se consideraron fracasos: se consideró que en los pacientes que se retiraron prematuramente del tratamiento habrían fracasado después. Se comunican los porcentajes de pacientes con respuesta y los intervalos de confianza (IC) del 95 % correspondiente.

‡ Para los análisis por factores pronósticos, los fracasos virológicos fueron arrastrados para porcentajes <50 y 400 copia/ml. Para los cambios medios en el recuento de células CD4 se usó el valor basal arrastrado para los fracasos virológicos.

Notas: Los análisis están basados en todos los datos disponibles.  
Raltegravir y efavirenz se administraron con emtricitabina (+) tenofovir.

### Población pediátrica

No se debe usar DUTREBIS en niños menores de 6 años de edad ni en pacientes que pesan menos de 30 kg debido a los requisitos de administración basados en el peso en esta población de pacientes (ver sección 5.2).

El ensayo IMPAACT P1066 es un ensayo multicéntrico abierto, de fase I/II para evaluar el perfil farmacocinético, la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de raltegravir en niños infectados por VIH. Este ensayo incluyó a 126 niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad tratados previamente. Los pacientes fueron estratificados por edad, incluyendo primero a los adolescentes y luego sucesivamente a los niños más pequeños. Los pacientes recibieron bien la formulación de comprimidos de 400 mg (de 6 a 18 años de edad) o la formulación de comprimidos masticables (de 2 a menores de 12 años de edad). Raltegravir fue administrado junto con un TBC.

La fase de búsqueda de la dosis inicial incluyó una evaluación farmacocinética intensiva. La selección de la dosis se basó en alcanzar exposiciones de raltegravir en plasma y concentraciones mínimas similares a las observadas en adultos, y una seguridad a corto plazo aceptable. Después de la selección de la dosis, otros pacientes fueron incluidos para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia a largo plazo. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de raltegravir (ver sección 4.2).

**Tabla 4**  
**Características basales y resultados de eficacia a las semanas 24 y 48 procedentes del ensayo IMPAACT P1066 (de 2 a 18 años de edad)**

Parámetro	Población en la dosis final
	N=96
<b>Demográficos</b>	
Edad (años), mediana [intervalo]	13 [2 – 18]
Género masculino	49 %
Raza	
Caucásica	34 %
Negra	59 %
<b>Características basales</b>	
ARN plasmático del VIH-1 (log <sub>10</sub> copias/ml), media [intervalo]	4,3 [2,7 – 6]
Recuento de células CD4 (células/mm <sup>3</sup> ), mediana [intervalo]	481 [0 – 2361]
Porcentaje de CD4, mediana [intervalo]	23,3 % [0 – 44]
ARN del VIH-1 >100.000 copias/ml	8 %
Categoría B o C de VIH de los CDC	59 %
<b>Uso previo de un TAR por clase</b>	
INNTI	78 %
IP	83 %

Parámetro	Población en la dosis final	
	N=96	
Respuesta	Semana 24	Semana 48
Descenso $\geq 1 \log_{10}$ ARN del VIH respecto al basal o <400 copias/ml	72 %	79 %
ARN del VIH <50 copias/ml	54 %	57 %
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto al basal (%)	119 células/mm <sup>3</sup> (3,8%)	156 células/mm <sup>6</sup> (3,4%)

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad comparativa de DUTREBIS (150 mg de lamivudina/300 mg de raltegravir) comprimido de combinación de dosis fijas en relación con los componentes administrados por separado y de forma simultánea (150 mg de lamivudina y 400 mg de raltegravir) fue evaluada en 108 pacientes sanos. La lamivudina en el comprimido de combinación de dosis fijas fue bioequivalente con la lamivudina administrada de forma individual (monofármaco). Raltegravir en el comprimido de combinación de dosis fijas no fue bioequivalente con respecto a la  $C_{12h}$  sin embargo, de acuerdo con la modelización FC/FD, no se esperan diferencias clínicamente significativas en la exposición de raltegravir después de la administración del comprimido de combinación de dosis fijas en comparación con la administración de raltegravir como monofármaco.

### Absorción

Cuando se administra DUTREBIS, raltegravir se absorbe con un  $T_{max}$  de aproximadamente 1 hora en ayunas. Esto es ligeramente más rápido que la formulación de raltegravir poloxámero, que tiene un  $T_{max}$  de aproximadamente 3 horas. La biodisponibilidad de raltegravir en DUTREBIS en ayunas es de aproximadamente el 60 %, que es mayor que la biodisponibilidad de raltegravir en la formulación de raltegravir poloxámero y explica la diferencia en la dosis de raltegravir. Una vez absorbidos, la distribución, el metabolismo y la excreción de raltegravir son similares a los de los componentes de referencia administrados individualmente, como se describe en los párrafos siguientes.

Lamivudina se absorbe bien desde el tubo digestivo y la biodisponibilidad de lamivudina oral en adultos está normalmente entre el 80 y el 85 %. Después de la administración oral, el tiempo medio ( $t_{max}$ ) hasta las concentraciones séricas máximas ( $C_{max}$ ) es alrededor de una hora. De acuerdo con los datos procedentes de un estudio en voluntarios sanos, a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día, las  $C_{max}$  y  $C_{min}$  medias (coeficiente de variación (CV)) en el estado de equilibrio de lamivudina en plasma son 1,2  $\mu\text{g/ml}$  (24 %) y 0,09  $\mu\text{g/ml}$  (27 %), respectivamente. El AUC medio (CV) a lo largo de un intervalo de administración de 12 horas es de 4,7  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  (18 %). A una dosis terapéutica de 300 mg una vez al día, la  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  y el AUC 24 h medio (CV) en el estado de equilibrio son 2,0  $\mu\text{g/ml}$  (26 %), 0,04  $\mu\text{g/ml}$  (34 %) y 8,9  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  (21 %), respectivamente.

La administración conjunta de zidovudina con lamivudina produce un aumento del 13% en la exposición de zidovudina y un aumento del 28 % en los niveles plasmáticos máximos. Esto no se considera de importancia para la seguridad de los pacientes y, por tanto, no son necesarios ajustes de la dosis.

Como se demostró en voluntarios sanos que recibieron dosis orales únicas de raltegravir en ayunas, el AUC y la  $C_{max}$  de raltegravir aumentan de forma proporcional a la dosis en el rango de dosis de 100 mg a 1.600 mg. La  $C_{12h}$  de raltegravir aumenta proporcionalmente a la dosis en el rango de dosis de 100 a 800 mg y aumenta ligeramente en menor proporcionalidad a la dosis en el rango de dosis de 100 mg a 1.600 mg. No se ha establecido la proporcionalidad de la dosis en pacientes.

Con la administración dos veces al día de raltegravir, se alcanza el estado de equilibrio farmacocinético rápidamente, en el plazo de aproximadamente los primeros 2 días de administración. Hay poca o ninguna acumulación en el AUC y la  $C_{max}$  y pruebas de leve acumulación en la  $C_{12h}$ .

En conjunto, se observó una considerable variabilidad en la farmacocinética de raltegravir. Para la  $C_{12h}$  observada en los ensayos BENCHMRK 1 y 2, el coeficiente de variación (CV) para la variabilidad

interpacientes fue igual a 212 % y el CV para la variabilidad intrapacientes fue igual a 122 %. Dentro de las fuentes de variabilidad en el ensayo BENCHMRK se pueden incluir las diferencias en la coadministración con alimentos y con medicamentos concomitantes. En conjunto, los resultados de los estudios de farmacología clínica con DUTREBIS demuestran exposiciones similares del medicamento en comparación con los componentes individuales por separado de lamivudina y raltegravir, incluida una variabilidad similar en la  $C_{12h}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de raltegravir. Las propiedades farmacocinéticas, el uso en poblaciones especiales y las interacciones medicamentosas para cada uno de los componentes individuales por separado (lamivudina y raltegravir) son aplicables a DUTREBIS.

En un estudio abierto, de dosis única, aleatorizado, de dos periodos de cruzamiento, se evaluó el efecto de un alimento rico en grasas sobre DUTREBIS administrado a 20 pacientes sanos varones y mujeres. Se observaron valores de AUC similares para los estados posprandial frente al estado en ayunas y valores de  $C_{m\acute{a}x}$  algo menores (23 % en raltegravir y 21 % en lamivudina) con DUTREBIS. Además, se observaron mayores niveles de  $C_{12h}$  (20 % en raltegravir y 53 % en lamivudina). Estos cambios no se consideran clínicamente significativos; por tanto, DUTREBIS puede administrarse con o sin alimentos.

### Distribución

En estudios intravenosos con lamivudina, el volumen medio de distribución es de 1,3 l/kg. La semivida de eliminación observada es de 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es de aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento fundamentalmente renal (> 70 %) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico.

La lamivudina muestra una farmacocinética lineal a lo largo del rango de dosis terapéutico y muestra una unión limitada a la principal proteína plasmática, albúmina (< 15 % - 36 % a albúmina sérica en estudios *in vitro*).

Datos limitados demuestran que lamivudina penetra en el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). La proporción media de concentración de lamivudina en LCR/suero 2-4 horas después de la administración oral fue aproximadamente 0,12. Se desconoce el verdadero grado de penetración o la relación con cualquier eficacia clínica.

Aproximadamente el 83 % de raltegravir se une a las proteínas plasmáticas humanas en el intervalo de concentraciones de 2 a 10  $\mu$ M.

Raltegravir atravesó fácilmente la placenta en ratas, pero no penetró en el cerebro en un grado apreciable.

En dos estudios en pacientes infectados por el VIH-1 que recibieron raltegravir 400 mg dos veces al día, raltegravir fue detectado fácilmente en LCR. En el primer estudio (n=18) la mediana de las concentraciones en LCR fue del 5,8% (intervalo de 1 a 53,5%) de la correspondiente concentración en plasma. En el segundo estudio (n=16), la mediana de las concentraciones en LCR fue del 3% (intervalo de 1 a 61%) de la correspondiente concentración en plasma. Estas proporciones de medianas son aproximadamente de 3 a 6 veces inferiores que la fracción libre de raltegravir en plasma.

### Biotransformación y excreción

La fracción activa, lamivudina trifosfato intracelular, tiene una semivida terminal prolongada en la célula (16 a 19 horas) en comparación con la semivida plasmática de lamivudina (de 5 a 7 horas).

Lamivudina se elimina fundamentalmente inalterada por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja debido a la pequeña magnitud del metabolismo hepático (5-10 %) y baja unión a proteínas plasmáticas.

Los estudios en pacientes con insuficiencia renal demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. No se debe administrar DUTREBIS en pacientes con un aclaramiento de creatinina de <50 ml/min (ver sección 4.2).

Una interacción con trimetoprima, un componente del cotrimoxazol, causa un aumento del 40 % en la exposición a la lamivudina a dosis terapéuticas. No se precisa ajustar la dosis a menos que el paciente tenga también insuficiencia renal (ver secciones 4.5 y 4.2). La administración de cotrimoxazol con lamivudina en pacientes con insuficiencia renal se debe evaluar cuidadosamente.

La semivida terminal aparente de raltegravir es de aproximadamente 9 horas, con una semivida de fase  $\alpha$  más corta (~1 hora) que explica gran parte del AUC. Tras la administración de una dosis oral de raltegravir marcado radiativamente, aproximadamente el 51 % de la dosis se excretó por las heces y el 32 % por la orina. En las heces sólo estaba presente raltegravir, gran parte del cual es probable que procediera de la hidrólisis de raltegravir-glucurónido secretado en la bilis, como se observó en especies de animales en los estudios preclínicos. En la orina se detectaron dos compuestos, raltegravir y raltegravir-glucurónido, los cuales representaron aproximadamente el 9 % y el 23 % de la dosis, respectivamente. El principal compuesto en la circulación sanguínea fue raltegravir y representó aproximadamente el 70 % de la radiactividad total; el resto de radiactividad en el plasma estaba en forma de raltegravir-glucurónido. Estudios en los que se utilizaron inhibidores químicos selectivos de isoformas y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) expresados en el ADNc han demostrado que la UGT1A1 es la principal enzima responsable de la formación de raltegravir-glucurónido. Por tanto, los datos indican que el principal mecanismo de aclaramiento de raltegravir en los seres humanos es la glucuronidación mediada por la UGT1A1.

#### *Polimorfismo de la UGT1A1*

En una comparación de 30 pacientes que reciben raltegravir con genotipo \*28/\*28 a 27 pacientes con genotipo natural, el cociente de la media geométrica (IC del 90 %) del AUC fue de 1,41 (0,96; 2,09) y el cociente de la media geométrica de  $C_{12h}$  fue de 1,91 (1,43; 2,55). En pacientes que presentan actividad reducida de la UGT1A1, no se considera necesario ajustar la dosis debido al polimorfismo genético.

#### Poblaciones especiales

##### *Población pediátrica*

No se ha estudiado la farmacocinética de DUTREBIS en la población de pacientes pediátricos en estudios clínicos. No se debe usar DUTREBIS en niños menores de 6 años ni en pacientes que pesan menos de 30 kg debido a los requisitos de administración basados en el peso en esta población de pacientes.

El régimen de administración del componente lamivudina en DUTREBIS en la población pediátrica es el mismo que el régimen de administración de este componente en su forma simple (EPIVIR).

El componente raltegravir en el comprimido de combinación de dosis fijas de DUTREBIS (300 mg de raltegravir) no fue bioequivalente con respecto a la  $C_{12}$ , sin embargo, de acuerdo con la modelización FC/FD, no se esperan diferencias clínicamente significativas en la exposición de raltegravir. De acuerdo con la modelización y simulación usando datos de farmacocinética de raltegravir en adultos, se proyectó que la farmacocinética de raltegravir en DUTREBIS en niños conduce a exposiciones que han demostrado previamente ser seguras y eficaces en adultos.

No se ha establecido la farmacocinética de DUTREBIS en niños menores de 6 años de edad.

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajuste de la dosis de DUTREBIS de acuerdo con la edad. No se ha estudiado la farmacocinética de lamivudina después de la administración a pacientes mayores de 65 años; sin embargo, no hubo efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de raltegravir a lo largo del rango de edad estudiado (de 19 a 71 años, con pocos pacientes (8) mayores de 65 años).

##### *Sexo, raza e índice de masa corporal (IMC)*

No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS en base al sexo, raza o IMC. No hubo diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes debidas al sexo, raza o IMC para raltegravir en adultos.

### *Insuficiencia renal*

No se ha realizado ningún estudio con DUTREBIS en pacientes con insuficiencia renal. Las recomendaciones se basan en los datos disponibles de los componentes individuales. No se debe administrar DUTREBIS en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $<50$  ml/min. Se debe vigilar la función renal en los pacientes que tengan más probabilidad de tener disminución de la función renal. Si el aclaramiento de creatinina disminuye a  $<50$  ml/min, se debe cambiar DUTREBIS por un régimen de sus componentes individuales por separado (lamivudina y raltegravir). Para obtener información sobre las instrucciones de administración, consultar la ficha técnica de los componentes individuales de DUTREBIS. Como se desconoce la medida en la que DUTREBIS podría ser dializable, se debe evitar su administración antes de una sesión de diálisis (ver sección 4.2).

Se han determinado las propiedades farmacocinéticas de lamivudina en un grupo pequeño de adultos infectados por VIH-1 con deterioro de la función renal.

La exposición ( $AUC_{\infty}$ ), la  $C_{\max}$  y la semivida aumentaron con la disminución de la función renal (expresada por el aclaramiento de creatinina). El aclaramiento oral total aparente ( $Cl/F$ ) de lamivudina disminuyó a medida que disminuyó el aclaramiento de creatinina. El  $T_{\max}$  no se vio afectado significativamente por la función renal.

En el caso de raltegravir, el aclaramiento renal del fármaco inalterado es una vía menor de eliminación. Se realizó un estudio de la farmacocinética de raltegravir en pacientes adultos con insuficiencia renal grave. Además, se evaluó la insuficiencia renal en el análisis farmacocinético compuesto. No se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia renal grave y los pacientes sanos.

### *Insuficiencia hepática*

No se ha realizado ningún estudio con DUTREBIS en pacientes con insuficiencia hepática. Las recomendaciones se basan en los datos disponibles de sus componentes individuales. No es necesario ajustar la dosis de DUTREBIS en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Se han determinado las propiedades farmacocinéticas de lamivudina en adultos con deterioro de la función hepática. Los parámetros farmacocinéticos no se vieron alterados por la disminución de la función hepática; por tanto, no se necesita ajustar la dosis de lamivudina en pacientes con deterioro de la función hepática. No se han establecido la seguridad y la eficacia de lamivudina en presencia de enfermedad hepática descompensada.

Raltegravir se elimina principalmente por glucuronidación en el hígado. En adultos, no se detectaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre los pacientes que presentaban insuficiencia hepática moderada y los pacientes sanos. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de raltegravir (ver secciones 4.2 y 4.4).

### *Farmacocinética en el embarazo*

Después de la administración oral, la farmacocinética de lamivudina en los periodos finales del embarazo fue similar a la observada en mujeres no embarazadas.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios en animales con DUTREBIS. Los datos siguientes se basan en hallazgos en estudios con los componentes individuales por separado de DUTREBIS (lamivudina y raltegravir).

La administración de lamivudina en estudios de toxicidad animal no se asoció a ninguna toxicidad importante en órganos. A los niveles de dosis más altos, se observaron efectos menores sobre indicadores de la función hepática y renal junto con reducciones ocasionales del peso del hígado. Los efectos clínicamente relevantes observados fueron una reducción del recuento de glóbulos rojos y neutropenia.

Se han realizado estudios de toxicología no clínica, incluyendo estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad relacionada con el desarrollo y toxicidad en animales jóvenes, con raltegravir en ratones, ratas, perros y conejos. Los efectos a niveles de exposición considerados superiores a los niveles de exposición clínica no indican riesgos especiales para los humanos.

#### Mutagenicidad

Lamivudina no fue mutágena en pruebas bacterianas pero, como muchos análogos de los nucleósidos, mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo de linfoma de ratón. Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron concentraciones plasmáticas alrededor de 40-50 veces mayores que los niveles plasmáticos clínicos esperados. Como la actividad mutágena *in vitro* de lamivudina no pudo confirmarse en pruebas *in vivo*, se concluye que lamivudina no debe representar un peligro genotóxico para los pacientes sometidos a tratamiento.

En un estudio de genotoxicidad transplacentario realizado en monos se compararon zidovudina sola con la combinación de zidovudina y lamivudina a exposiciones equivalentes a las humanas. El estudio demostró que los fetos expuestos *in útero* a la combinación tuvieron un mayor nivel de incorporación de ADN de análogos de los nucleósidos en múltiples órganos fetales y mostró pruebas de mayor acortamiento de telómeros que en los expuestos a zidovudina sola. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

No se observaron indicios de mutagenicidad o genotoxicidad en pruebas de mutagénesis microbiana *in vitro* (Ames), ensayos de elución alcalina *in vitro* para rotura de ADN y estudios de aberración cromosómica *in vitro* e *in vivo* realizados con raltegravir.

#### Carcinogenicidad

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo con lamivudina en ratas y ratones no mostraron ningún potencial carcinogénico relevante para los seres humanos.

Un estudio de carcinogenicidad de raltegravir en ratones no mostró ningún potencial carcinogénico. En los niveles más altos de dosis, 400 mg/kg/día en hembras y 250 mg/kg/día en machos, la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 400 mg dos veces al día. En ratas, se identificaron tumores (carcinoma de células escamosas) de la nariz/nasofaringe a dosis de 300 y 600 mg/kg/día en hembras y de 300 mg/kg/día en machos. Estas neoplasias se podrían producir por un depósito local y/o por la aspiración del fármaco a través de la mucosa de la nariz/nasofaringe durante la administración oral por sonda y la subsecuente irritación crónica e inflamación; es probable que sean de importancia limitada para el uso clínico. En el NOAEL (nivel sin efecto adverso observable), la exposición sistémica fue similar a la dosis clínica de 400 mg dos veces al día. Los estudios estándar de genotoxicidad para evaluar la mutagenicidad y la clastogenicidad fueron negativos.

#### Toxicidad relacionada con el desarrollo

Raltegravir no fue teratógeno en los estudios de toxicidad relacionada con el desarrollo realizados en ratas y conejos. Se observó un ligero aumento de la incidencia de costillas supernumerarias en crías de rata expuestas a raltegravir con una exposición aproximadamente 4,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis de 400 mg dos veces al día según el AUC<sub>0-24 h</sub>. No se observaron efectos sobre el desarrollo con una exposición 3,4 veces mayor que la exposición que se alcanza en los seres humanos con la dosis de 400 mg dos veces al día según el AUC<sub>0-24 h</sub>. (Ver sección 4.6). En conejos no se observaron resultados similares.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Hipromelosa, 2910  
Croscarmelosa sódica  
Lactosa monohidrato  
Dióxido de sílice, coloidal  
Estearato de magnesio  
Celulosa microcristalina

#### Cubierta pelicular

Hipromelosa  
Lactosa monohidrato  
Triacetina  
Óxido de hierro amarillo  
Laca aluminio de carmín de índigo (E 132)  
Dióxido de titanio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

Después de la primera apertura del medicamento, el periodo de validez en uso es de 30 días, por debajo de 30°C.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Para las condiciones de conservación después de la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con un cierre de HDPE a prueba de niños con revestimiento de aluminio sellado por inducción.

Tamaño del envase: 1 frasco con 60 comprimidos.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Reino Unido

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/995/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Estuche**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

DUTREBIS 150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película  
lamivudina/raltegravir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de lamivudina y 300 mg de raltegravir (potásico)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/995/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

DUTREBIS

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**Etiquetado del frasco**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

DUTREBIS 150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película  
lamivudina/raltegravir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de lamivudina y 300 mg de raltegravir (potásico)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

MSD + logo

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/995/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### DUTREBIS 150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película lamivudina/raltegravir

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

**Si usted es el padre de un niño que toma DUTREBIS, por favor lea atentamente esta información con su hijo.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es DUTREBIS y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar DUTREBIS
3. Cómo tomar DUTREBIS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de DUTREBIS
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es DUTREBIS y para qué se utiliza

##### Qué es DUTREBIS

DUTREBIS es un medicamento antirretroviral utilizado para tratar la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Contiene los principios activos lamivudina y raltegravir:

- Lamivudina pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)
- Raltegravir pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la transferencia de hebras de la integrasa del VIH

##### Para qué se utiliza DUTREBIS

DUTREBIS se utiliza para tratar el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana). El VIH es el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

DUTREBIS se utiliza en combinación con otros medicamentos para tratar a adultos, adolescentes y niños de 6 años de edad o mayores y que pesen al menos 30 kg y que estén infectados por el VIH. Su médico le ha prescrito DUTREBIS para ayudar a controlar su infección por el VIH.

##### Cómo actúa DUTREBIS

Cuando se utiliza con otros medicamentos, DUTREBIS puede:

- Reducir la cantidad de VIH en su sangre (esto se llama su "carga viral")
- Aumentar su recuento de linfocitos CD4 (un tipo de glóbulo blanco que desempeña un papel importante en el mantenimiento de un sistema inmunitario saludable para ayudar a combatir la infección).

Al reducir la cantidad de VIH en la sangre, puede mejorar el funcionamiento de su sistema inmunitario. Esto significa que su cuerpo puede luchar mejor contra la infección.

DUTREBIS también ayuda a detener la producción de una enzima llamada "integrasa del VIH". Esta enzima es necesaria para el VIH para fabricar más virus.

DUTREBIS no cura la infección por VIH.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar DUTREBIS

### No tome DUTREBIS:

- si es alérgico a lamivudina, raltegravir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento incluidos en la sección 6.

Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar DUTREBIS.

### Advertencias y precauciones

Recuerde que DUTREBIS no cura la infección por el VIH. Esto significa que puede estar adquiriendo infecciones u otras enfermedades asociadas al VIH, si no toma DUTREBIS como le ha indicado su médico.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar DUTREBIS si:

- tiene antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica. Se ha notificado depresión, incluidos pensamientos y comportamientos suicidas, en algunos pacientes que toman raltegravir (uno de los medicamentos de DUTREBIS), especialmente en pacientes con antecedentes previos de depresión o enfermedad psiquiátrica.
- tiene problemas renales – Su médico podría decidir cambiar su dosis usando los medicamentos de DUTREBIS por separado.
- ha tenido problemas con su hígado antes, incluida hepatitis B o C. Su médico puede evaluar la gravedad de su enfermedad hepática antes de decidir si puede tomar este medicamento. No deje de tomar DUTREBIS sin el consejo de su médico.

Si cualquiera de lo mencionado anteriormente le aplica a usted (o no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar DUTREBIS.

### Transmisión del VIH a otras personas

La infección por el VIH se transmite a través del contacto con la sangre o el contacto sexual con una persona infectada por el VIH. Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

### Prestar atención a efectos adversos

DUTREBIS puede causar algunos efectos adversos sobre los que tiene que consultar a su médico, farmacéutico o enfermero. Ver la sección 4 para más información sobre efectos adversos.

#### Problemas de la piel

Consulte inmediatamente a su médico si desarrolla una erupción en la piel. Se han comunicado reacciones de la piel graves y potencialmente mortales y reacciones alérgicas en algunos pacientes que toman raltegravir (uno de los medicamentos de DUTREBIS).

#### Problemas musculares

Consulte inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si nota dolor muscular inexplicable, sensibilidad a la presión o debilidad muscular durante el tratamiento con este medicamento.

#### Infecciones

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente si nota algún síntoma de infección, como:

- fiebre y/o encontrarse mal.

En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH y antecedentes de infección oportunista, poco después de comenzar el tratamiento para el VIH pueden producirse signos y síntomas de inflamación causada por infecciones previas. Se cree que estos síntomas se deben a la mejora de la respuesta inmunitaria del organismo, que permite al organismo luchar contra infecciones que es posible que ya tuviera pero que no producían síntomas obvios.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que

usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Informe a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente si aprecia algún síntoma de infección u otros síntomas como:

- debilidad muscular, debilidad que comienza en las manos y los pies y sube hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad.

### **Acidosis láctica**

Algunas personas que toman DUTREBIS o medicamentos similares, pueden desarrollar un efecto adverso llamado “acidosis láctica” y una hinchazón del hígado. La acidosis láctica está causada por una acumulación de ácido láctico en el cuerpo. Es rara (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) y si ocurre, suele aparecer después de unos meses de tratamiento. Puede ser potencialmente mortal y hacer que fallen los órganos internos.

- Es más probable que se produzca acidosis láctica en personas que tienen problemas de hígado o en personas con mucho sobrepeso, especialmente mujeres.

Durante el tratamiento, su médico comprobará si tiene signos de acidosis láctica.

Informe a su médico inmediatamente si tiene cualquiera de los siguientes signos de acidosis láctica o cualquier otro síntoma que le preocupe:

- respiración profunda, rápida y dificultosa, sensación de somnolencia, entumecimiento o debilidad de los brazos o las piernas, sensación de estar enfermo (náusea o vómito), dolor de estómago.

### **Problemas óseos**

Algunos pacientes que toman tratamiento de combinación para el VIH pueden desarrollar una enfermedad ósea denominada osteonecrosis (muerte del tejido óseo causada por la pérdida de irrigación sanguínea al hueso). La probabilidad puede ser mayor con tratamiento a largo plazo para el VIH, con un sistema inmunitario gravemente dañado, sobrepeso, consumo de alcohol y uso de otros medicamentos llamados corticosteroides.

Informe a su médico si nota cualquiera de los siguientes signos de osteonecrosis:

- Rigidez o dolores articulares (especialmente de la cadera, la rodilla y el hombro) y dificultades para moverse.

### **Cambios en la forma corporal**

Consulte con su médico si aprecia cambios en su forma corporal. Las personas que toman medicamentos antirretrovirales pueden observar que la forma de su cuerpo cambia. Esto se debe a cambios en la distribución de la grasa:

- Se puede perder grasa de las piernas, los brazos o la cara; puede acumularse grasa extra alrededor de la tripa, las mamas u órganos internos; pueden aparecer bultos de grasa (llamados a veces joroba de bafío) en la parte posterior del cuello. Todavía no se sabe cuál es la causa de estos cambios ni si tienen efectos a largo plazo.

Algunas personas que toman DUTREBIS u otros medicamentos antirretrovirales pueden tener otros efectos que se manifiestan en sus análisis de sangre:

- Aumento de los niveles de ácido láctico en la sangre, que en ocasiones raras puede conducir a acidosis láctica; aumento de los niveles de azúcar y grasas (triglicéridos y colesterol) en la sangre; resistencia a la insulina (por tanto, si es usted diabético, puede tener que cambiar su dosis de insulina para controlar el azúcar en la sangre).

### **Niños y adolescentes**

No se debe usar DUTREBIS en niños menores de 6 años de edad.

### **Toma de DUTREBIS con otros medicamentos**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es porque DUTREBIS podría interactuar con otros medicamentos.

No se debe usar DUTREBIS con los siguientes medicamentos. Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar:

- medicamentos que contienen lamivudina - utilizados para tratar el VIH o la hepatitis B.
- medicamentos que contienen raltegravir o emtricitabina - utilizados para tratar el VIH.
- dosis altas de cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) – utilizado para tratar las infecciones.
- trimetoprima - utilizada para tratar las infecciones.
- interferones tomados con o sin ribavirina - utilizados para tratar la hepatitis.
- cladribina - utilizada para tratar la leucemia de células pilosas.
- antiácidos con aluminio y/o magnesio – utilizados para el ardor de estómago. Consulte con su médico acerca de otros medicamentos que pueda estar tomando.
- rifampicina - empleada para tratar algunas infecciones como la tuberculosis. La rifampicina puede disminuir sus niveles de raltegravir (uno de los medicamentos que contiene DUTREBIS). Su médico puede decidir cambiar su dosis usando los medicamentos que contiene DUTREBIS por separado, si está usted tomando rifampicina.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- No se recomienda DUTREBIS durante el embarazo.
- Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque los bebés podrían infectarse por el VIH a través de la leche materna. Consulte con su médico cuál es la mejor forma de alimentar a su hijo.

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

No maneje máquinas, conduzca ni monte en bicicleta si se siente mareado después de tomar este medicamento.

### **Los comprimidos recubiertos con película de DUTREBIS contienen lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar DUTREBIS**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero. Se debe usar DUTREBIS en combinación con otros medicamentos para el VIH.

### **Qué cantidad se debe tomar**

#### **Adultos, niños y adolescentes**

La dosis recomendada es de 1 comprimido dos veces al día.

### **Forma de este medicamento**

- Tragar el comprimido entero (no machacar ni masticar).
- Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos o bebidas.

### **Si toma más DUTREBIS del que debe**

No tome más comprimidos de los que le ha recomendado el médico. Si toma demasiados comprimidos, consulte a su médico.

### **Si olvidó tomar DUTREBIS**

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde de que no la ha tomado. Si usted se da cuenta antes de transcurridas 6 horas, debe tomar el comprimido inmediatamente. Si usted

se da cuenta pasadas las 6 horas, entonces no tome esa dosis y tome las siguientes dosis de la forma habitual.

### **Si interrumpe el tratamiento con DUTREBIS**

Es importante que tome DUTREBIS exactamente tal como se lo ha dicho su médico. No deje de tomarlo, porque:

- Es muy importante que tome todos los medicamentos para el VIH tal como se los han prescrito y en las horas del día correctas. Esto hace que los medicamentos funcionen mejor. También reduce la posibilidad de que dejen de ser capaces de combatir el VIH (a esto se le llama también “resistencia a fármacos”).
- Cuando le queden pocos comprimidos de DUTREBIS, vaya al médico o a la farmacia para obtener más. El motivo es que es muy importante no quedarse sin medicamento, ni siquiera durante unos días. Si deja de tomar el medicamento durante unos días, puede que la cantidad de virus en la sangre aumente y, como consecuencia, que el VIH desarrolle resistencia a DUTREBIS y sea más difícil de tratar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

DUTREBIS contiene dos medicamentos: lamivudina y raltegravir. Se presentan a continuación los efectos adversos de forma individualizada de los dos medicamentos contenidos en DUTREBIS.

### **Efectos adversos graves**

**Acuda al médico inmediatamente si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:**

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infecciones por herpes incluido herpes zoster
- anemia, incluida la producida por deficiencia de hierro
- signos y síntomas de infección o inflamación
- trastorno mental
- intento o intención de suicidio
- inflamación de estómago
- inflamación del hígado (hepatitis). Cuando la hepatitis produce síntomas, pueden ser: dolor de estómago; náusea y vómito; falta de apetito; ictericia, que es cuando la piel o la parte blanca del ojo se vuelven amarillas
- fallo del hígado (el hígado deja de funcionar, lo que puede causar una hemorragia intensa, inflamación y problemas respiratorios)
- erupción de tipo alérgico (incluyendo manchas o granos rojos a veces con ampollas e inflamación de la piel)
- determinados tipos de problemas del riñón, incluyendo enfermedades en las que los riñones pierden la capacidad de eliminar los desechos y el exceso de agua del torrente sanguíneo. Como los desechos y los fluidos se acumulan, otros sistemas del cuerpo se ven afectados, conllevando potencialmente a complicaciones
- toma del medicamento en cantidades superiores a las recomendadas

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- acidosis láctica – los signos incluyen respiración profunda, rápida y dificultosa, sensación de somnolencia, entumecimiento o debilidad de brazos o piernas, sensación de estar enfermo (náuseas y vómitos), dolor de estómago

Acuda a su médico inmediatamente si observa cualquiera de los efectos adversos citados anteriormente.

## Otros efectos adversos

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza; mareo
- sensación de estar enfermo (náusea o vómito), diarrea, dolor de estómago
- sensación de cansancio, falta de energía, dificultad para dormir (insomnio)
- fiebre, sensación general de encontrarse mal
- dolor y molestias musculares, dolor en las articulaciones
- tos, irritación o secreción nasal
- erupción en la piel, pérdida de cabello (alopecia)
- disminución del apetito
- sueños extraños; pesadillas; comportamiento anormal; sensación de tristeza profunda y falta de autoestima
- vértigo
- flatulencia; cantidad excesiva de gas en el estómago o en el intestino; indigestión; eructos
- erupción (con más frecuencia cuando se usa en combinación con daruna<sup>®</sup>)
- valores elevados de los parámetros hepáticos; valores anormales de leucocitos; aumento de los niveles de grasa en sangre (como colesterol y triglicéridos); aumento de los niveles de enzimas de las glándulas salivares o del páncreas

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infección de las raíces del cabello; gripe; infección de la piel debido a virus; infección del tracto respiratorio superior (como inflamación de la cavidad nasal o de los senos localizados alrededor de la nariz; resfriado común); infección en ganglios linfáticos (glándula en el cuello, axila o ingle)
- verrugas
- recuento bajo de los leucocitos responsables de combatir las infecciones; dolor o hinchazón de ganglios linfáticos del cuello, las axilas y las ingles
- reacción alérgica
- aumento del apetito; diabetes; aumento de los niveles de azúcar en la sangre; sed excesiva; pérdida de peso severa; trastornos de la grasa corporal
- sensación de angustia; sensación de confusión; estado de ánimo deprimido; cambios en el estado de ánimo; ataques de pánico
- pérdida de memoria; dolor en la mano debido a compresión nerviosa; alteración de la atención; mareo al cambiar de postura de forma rápida; alteración del gusto; aumento de la somnolencia; falta de energía; olvidos; dolores de cabeza migrañosos; reducción del sentido del tacto; entumecimiento o debilidad de los brazos y/o las piernas; hormigueo; somnolencia; dolor de cabeza por tensión; temblores; sueño deficiente
- alteración de la visión
- zumbidos, siseos, silbidos, timbrazos u otro ruido persistente en los oídos
- palpitaciones; frecuencia cardíaca lenta; latidos cardíacos rápidos o irregulares
- sofocos; aumento de la presión arterial
- voz ruda, áspera o forzada; hemorragia nasal; congestión nasal
- dolor en la parte superior de la tripa; molestia rectal; estreñimiento; sequedad de boca; ardor de estómago; dolor al tragar; inflamación del páncreas (pancreatitis); úlcera o herida en el estómago o en el intestino superior; sangrado del ano; malestar de estómago; inflamación de las encías; hinchazón, lengua enrojecida y ulcerada
- acumulación de grasa en el hígado
- acné; pérdida o adelgazamiento del cabello; enrojecimiento de la piel; distribución inusual de grasa en el cuerpo, esto puede incluir pérdida de grasa en piernas, brazos y cara e incremento de grasa en el abdomen; sudoración excesiva; sudores nocturnos; engrosamiento y picor de la piel debido a rascado repetido; lesión de la piel; piel seca
- dolor de espalda; dolor en huesos/músculos; dolor o debilidad muscular; dolor de cuello; dolor en los brazos o las piernas; inflamación de los tendones; disminución de la cantidad de minerales en el hueso

- piedras en el riñón; micción nocturna; quiste renal
- disfunción eréctil; agrandamiento de las mamas en hombres; síntomas menopáusicos
- molestias en el pecho; escalofríos; hinchazón de la cara; sensación de nerviosismo; bulto en el cuello; hinchazón de manos, tobillos o pies; dolor
- análisis de sangre que muestre disminución del recuento de plaquetas en sangre (un tipo de célula que ayuda a coagular la sangre); disminución de la función renal en el análisis de sangre; enzimas musculares elevadas en la sangre; azúcar en la orina; glóbulos rojos en la orina; aumento de peso; aumento del perímetro de la cintura; disminución de proteínas de la sangre (albúmina); aumento del tiempo de coagulación de la sangre; análisis de sangre que muestra recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, la lengua o la garganta que puede causar dificultad para tragar o respirar
- descomposición del tejido muscular
- problemas hepáticos, como coloración amarilla de la piel o la parte blanca de los ojos, inflamación del hígado o hígado graso
- análisis de sangre que muestra un aumento de una enzima llamada amilasa

**Muy raros** (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- análisis de sangre que muestran insuficiencia de la médula ósea para producir nuevos glóbulos rojos (aplasia eritrocitaria pura)

#### **Otros efectos adversos en niños y adolescentes**

- hiperactividad

Se han comunicado dolor, dolor a la palpación o debilidad en los músculos durante el tratamiento con raltegravir.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si observa alguno de los efectos adversos anteriores.

Los pacientes con VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer que los pacientes que no padecen la enfermedad. En los ensayos clínicos, el número de pacientes con VIH que desarrollaron cáncer tomando raltegravir fue similar al de los pacientes que tomaron otros medicamentos para el VIH.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de DUTREBIS**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de DUTREBIS

- Los principios activos son lamivudina y raltegravir. Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de lamivudina y 300 mg de raltegravir (potásico).
- Los demás componentes son: hipromelosa (2910), croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, dióxido de sílice (coloidal), estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Además, la cubierta pelicular contiene los siguientes componentes inactivos: hipromelosa, lactosa monohidrato, triacetina, óxido de hierro amarillo, laca aluminio de carmín índigo (E 132) y dióxido de titanio.

### Aspecto del producto y contenido del envase

El comprimido recubierto con película es ovalado, verde, con la marca "144" en una de las caras. Se dispone de un tamaño de envase: 1 frasco con 60 comprimidos.

### Titular de la autorización de comercialización

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Reino Unido

### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### 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 4481 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 58282210  
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

**Fecha de la última revisión de este prospecto {MM/AAAA}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.