

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DUTREBIS 150 mg /300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg lamivudīna (*lamivudin*) un 300 mg raltegravīra (kālija sāls veidā) (*raltegravir*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 39,70 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Zaļa ovāla tablete ar marķējumu "144" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

DUTREBIS kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ir indicēts cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 30 kg un nav, kā arī nav bijusi vīrusu rezistence pret integrāzes ķēdes pārnese inhibitoru un NRTI (nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori) grupas pretvīrusu līdzekļiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk ārstam ar HIV infekcijas ārstēšanas pieredzi.

Devas

DUTREBIS jālieto kombinācijā ar citām aktīvām pretretrovīrusu zālēm (ART; skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušie, pusaudži un bērni (vecumā no 6–11 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg)

Ieteicamā deva ir viena tablete (150 mg lamivudīna un 300 mg raltegravīra) divas reizes dienā.

Raltegravīrs ir pieejams arī košļājamu tablešu veidā bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 11 kg, un granulā veidā iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai zīdaiņiem un maziem bērniem no 4 nedēļu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 3 kg līdz mazāk par 20 kg.

Papildu informāciju par dozēšanu košļājamajām tabletēm un granulām iekšķīgas suspensijas pagatavošanai skatīt apstiprinātajā zāļu aprakstā.

Lamivudīns ir pieejams arī kā perorāls šķīdums bērniem pēc triju mēnešu vecuma ar ķermeņa masu mazāku par 14 kg vai pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes.

Maksimālā dienas deva ir viena tablete divas reizes dienā.

Ieteikums par izlaistām devām

Pacienti jāinstruē, ka tad, ja DUTREBIS nav ieņemts ne vēlāk par sešām stundām pēc parastā lietošanas laika, pēc iespējas drīzāk jāieņem ordinētā deva. Ja pacients par to atceras vēlāk nekā sešas stundas pēc parastā lietošanas laika, izlaisto devu nedrīkst lietot, un zāļu lietošana jāturpina saskaņā ar parasto shēmu.

Gados vecāki pacienti

Informācija par lamivudīna un raltegravīra lietošanu gados vecākiem pacientiem ir ierobežota (skatīt 5.2. apakšpunktu), tādēļ šajā populācijā DUTREBIS jālieto piesardzīgi. Tā kā liela daļa lamivudīna tiek izvadīta caur nierēm un gados vecākiem pacientiem ir lielāka nieru darbības pasliktināšanās iespējamība, jākontrolē nieru funkcija. Nieru darbības pasliktināšanās dēļ DUTREBIS vietā var būt jāizmanto tā atsevišķo sastāvdaļu (lamivudīna un raltegravīra) lietošanas shēmu. Norādījumus par DUTREBIS atsevišķo sastāvdaļu devām skatīt to zāļu aprakstos.

Nieru darbības traucējumi

DUTREBIS nav ieteicams lietot pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min. Pacientiem, kam ir lielāka nieru darbības pasliktināšanās iespējamība, jākontrolē nieru darbība. Ja kreatinīna klīrenss pazeminās līdz < 50 ml/min, DUTREBIS vietā jāizmanto tā atsevišķo sastāvdaļu (lamivudīna un raltegravīra) lietošanas shēmu. Norādījumus par DUTREBIS atsevišķo sastāvdaļu devām skatīt to zāļu aprakstos. Tā kā ar dialīzes palīdzību izvadāmā DUTREBIS daudzums nav zināms, no tā lietošanas pirms dialīzes procedūras ir jāizvairās (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai mēreniem aknu funkcijas traucējumiem DUTREBIS deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vienlaicīgiem smagiem aknu darbības traucējumiem lamivudīna un raltegravīra lietošanas drošums un efektivitāte nav noteikta, tādēļ šādiem pacientiem DUTREBIS jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

DUTREBIS nav atļauts lietot bērniem līdz sešu gadu vecumam. Ja DUTREBIS tiek lietots bērniem līdz sešu gadu vecumam vai pacientiem ar ķermeņa masu līdz 30 kg, deva jāpielāgo atkarībā no ķermeņa masas, ņemot vērā DUTREBIS atsevišķo sastāvdaļu devas. Norādījumus par DUTREBIS atsevišķo sastāvdaļu devām skatīt to zāļu aprakstos. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

DUTREBIS tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Tabletes jānorij veselas un tās nedrīkst sasmalcināt vai sakošļāt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

DUTREBIS nav ieteicams lietot monoterapijas veidā.

Depresija

Raltegravīra lietošanas laikā ir ziņots par depresiju, arī domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem, īpaši pacientiem ar depresiju anamnēzē vai garīgām slimībām. Pacientiem, kam anamnēzē ir depresija vai garīgas slimības, DUTREBIS jālieto piesardzīgi.

Nieru darbības traucējumi

DUTREBIS nav ieteicams lietot pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min. Pacientiem, kam ir lielāka nieru darbības pasliktināšanās iespējamība, jākontrolē nieru darbība. Ja kreatinīna klīrenss pazeminās līdz < 50 ml/min, DUTREBIS vietā jāizmanto tā atsevišķo sastāvdaļu (lamivudīna un

raltegravīra) lietošanas shēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Norādījumus par DUTREBIS atsevišķo sastāvdaļu devām skatīt to zāļu aprakstos.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri saņem lamivudīnu vai jebkuru citu ART, var turpināt attīstīties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas, tādēļ šādu pacientu uzraudzība rūpīgi jāturpina ārstiem ar pieredzi, ārstējot pacientus, kuriem ir ar HIV saistītas slimības.

HIV transmisija

Pacienti jāinformē, ka šīs pretretrovīrusu zāles neizārstē HIV, un nav apstiprināts, ka tās novērš HIV tālāknodošanas risku asiņu kontakta ceļā. Lai gan ir apstiprināts, ka efektīva vīrusu nomākšana ar pretretrovīrusu terapijas palīdzību ievērojami samazina seksuālas transmisijas risku, izslēgt atlikušo risku nav iespējams. Saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām jāveic piesardzības pasākumi transmisijas profilaksei.

Viroloģiska neveiksme un rezistences attīstība

Kopumā ir novērotas ievērojamas raltegravīra farmakokinētikas atšķirības viena un tāda paša pacientu organismā (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Raltegravīram ir raksturīga relatīvi zema ģenētiskā rezistences barjera, tādēļ vienmēr, kad tas ir iespējams, DUTREBIS jālieto kopā ar citu aktīvu ART, lai līdz minimumam samazinātu viroloģiskas neveiksmes un rezistences attīstības iespējamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pankreatīts

Lietojot lamivudīnu, retos gadījumos ir novērots pankreatīts, tomēr nav noskaidrots, vai šie gadījumi ir bijuši ART lietošanas vai pašas HIV slimības dēļ. Ja rodas klīniskas pazīmes, simptomi vai laboratoriskas anomālijas, kas liecina par pankreatītu, ārstēšana ar DUTREBIS nekavējoties jāpārtrauc.

Laktacidoze

Pēc nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NRTI), piemēram, lamivudīna, lietošanas ir aprakstīta laktacidoze, kas parasti ir saistīta ar hepatomegāliju un aknu steatozi. Agrīnie simptomi (simptomātiska hiperlaktatēmija) izpaužas kā labdabīgi simptomi gremošanas traktā (slikta dūša, vemšana un sāpes vēderā), nespecifisks sārgums, ēstgribas zudums, ķermeņa masas samazināšanās, respiratori simptomi (strauja un virspusēja elpošana) vai neiroloģiski simptomi (arī muskuļu vājums).

Laktacidoze ir saistīta ar lielu mirstību, un tā var būt kopā ar pankreatītu, kā arī ar aknu vai nieru mazspēju.

Laktacidoze parasti ir radusies pēc dažus vai vairākus mēnešus ilgas terapijas.

Simptomātiskas hiperlaktatēmijas un metabolas acidozes/laktacidozes vai progresējošas hepatomegālijas gadījumos, kā arī tad, ja strauji paaugstinās aminotransferāžu līmenis, ārstēšana ar NRTI jāpārtrauc.

NRTI piesardzīgi jānozīmē visiem pacientiem (īpaši sievietēm ar aptaukošanos), kam ir hepatomegālija, hepatīts vai citi zināmie aknu slimību un aknu steatozes riska faktori (starp tiem ir arī dažu zāļu un alkoholisko dzērienu lietošana). Īpaši liels riskam var būt pakļauti pacienti ar vienlaicīgu C hepatīta infekciju, kuri tiek ārstēti ar alfa interferonu un ribavirīnu.

Palielinātam riskam pakļauti pacienti rūpīgi jānovēro.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai mēreniem aknu funkcijas traucējumiem DUTREBIS deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vienlaicīgiem smagiem aknu darbības traucējumiem lamivudīna un raltegravīra lietošanas drošums un efektivitāte nav noteikta, tādēļ šādiem pacientiem DUTREBIS jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar jau esošiem aknu darbības traucējumiem, arī hronisku hepatītu, kombinētas pretretrovīrusu terapijas (KPRT) laikā biežāk ir aknu darbības anomālijas, tādēļ viņi saskaņā ar standarta praksi ir jāuzrauga. Ja šādiem pacientiem tiek novērota aknu slimības saasināšanās, jāapsver nepieciešamība uz laiku vai pilnībā pārtraukt terapiju.

Pacienti ar vienlaicīgu HIV un B vai C hepatīta infekciju

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti, izmantojot ART, ir smagu un, iespējams, letālu ar aknām saistītu blakusparādību risks. Ārstiem jāievēro jaunākās HIV ārstēšanas vadlīnijas par optimālu HIV ārstēšanu pacientiem ar vienlaicīgu HBV infekciju. Vienlaicīgas B vai C hepatīta pretvīrusu terapijas gadījumā skatīt arī informāciju par attiecīgo zāļu lietošanu. Ja pacientiem ar vienlaicīgu B hepatīta vīrusa infekciju tiek pārtraukta DUTREBIS lietošana, ieteicams periodiski kontrolēt aknu darbību un HBV replikācijas marķierus, jo lamivudīna atcelšana var izraisīt aknu hepatīta saasināšanos.

Osteonekroze

Lai gan tiek uzskatīts, ka tās etioloģija ir saistīta ar daudziem faktoriem (arī kortikosteroīdu vai alkoholisko dzērienu lietošanu, smagu imūnsistēmas nomākumu un palielinātu ķermeņa masas indeksu), ir aprakstīti osteonekrozes gadījumi, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV un/vai pēc ilgstošas KPRT. Pacientiem jāiesaka vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja viņiem ir locītavu sāpes vai stīvums vai apgrūtinātas kustības.

Lipodistrofija

HIV pacientiem KPRT ir bijusi saistīta ar ķermeņa taukaudu pārdali (lipodistrofiju). Šīs parādības ilgtermiņa sekas pašlaik nav zināmas. Informācija par lipodistrofijas mehānismu ir nepilnīga. Pastāv hipotēze par saistību starp viscerālu lipomatozi un proteāzes inhibitoru (PI) lietošanu un lipoatrofijas saistību ar NRTI lietošanu. Lielāks lipodistrofijas risks ir saistīts ar individuāliem faktoriem, piemēram, lielāku vecumu, kā arī ar zāļu lietošanu saistītiem faktoriem, piemēram, ilgāku ART lietošanu un ar to saistītajiem vielmaiņas traucējumiem. Klīnisko izmeklējumu laikā jāvērtē arī taukaudu pārdales fiziskās pazīmes. Jāapsver nepieciešamība tukšā dūšā noteikt lipīdu līmeni serumā un glikozes līmeni asinīs. Lipīdu līmeņa anomālijas jāārstē klīniski atbilstošā veidā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kam kombinētas pretretrovīrusu terapijas (KPRT) nozīmēšanas laikā ir smags imūndeficīts, ir iespējama iekaisīga reakcija uz patogēnu izraisītām asimptomātiskām vai reziduālām oportūnistiskām infekcijām, kura izraisa nopietnas patoloģijas vai simptomu pastiprināšanos. Parasti šāda reakcija ir novērota dažās pirmajās nedēļās vai mēnešos pēc tam, kad ir sākta KPRT. Atbilstošs piemērs ir citomegalovīrusa izraisīts retinīts, ģeneralizēta un/vai fokāla mikobaktēriju izraisīta infekcija un *Pneumocystis carinii* izraisīta pneimoniya. Visi iekaisuma simptomi ir jāvērtē, un nepieciešamības gadījumā ir jāordinē terapija. Imūnsistēmas reaktivācijas sindroma gadījumos ir aprakstīti arī autoimūni traucējumi (piemēram, Greivsa slimība), tomēr laiks līdz to sākumam atšķiras vairāk, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc terapijas sākuma.

Mitohondriju funkcijas traucējumi

In vitro un *in vivo* ir novērots, ka nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. HIV negatīviem zīdaiņiem pēc tam, kad viņi *in utero* un/vai pēc piedzimšanas ir bijuši pakļauti nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru iedarbībai, ir aprakstīti mitohondriju funkcijas traucējumi. Galvenās novērotās nevēlamās blakusparādības ir hematoloģiskas anomālijas (anēmija un neitropēnija) un vielmaiņas traucējumi (hiperlaktatēmija un hiperlipazēmija). Šīs parādības bieži ir pārejošas. Ir aprakstīti daži vēlīni neiroloģiski traucējumi (hipertonija, krampji un uzvedības anomālijas). Pašlaik nav zināms, vai šie neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Visi bērni (pat HIV negatīvie), kuri *in utero* ir bijuši pakļauti nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitoru iedarbībai, klīniski un laboratoriski jānovēro, turklāt attiecīgo simptomu gadījumos šie bērni pilnībā jāizmeklē attiecībā uz iespējamiem mitohondriju funkcijas traucējumiem.

Miopātija un rabdomiolīze

Raltegravīra lietošanas laikā ir ziņots par miopātiju un rabdomiolīzi. Pacientiem, kam anamnēzē ir miopātija vai rabdomiolīze vai kam ir jebkādi predisponējoši faktori, tostarp citu zāļu lietošana, kas var izraisīt šādas patoloģijas, DUTREBIS jālieto piesardzīgi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar citām zālēm

DUTREBIS nav ieteicams lietot vienlaikus ar jebkurām citām lamivudīnu, raltegravīru saturošām zālēm vai zālēm, kas satur emtricitabīnu.

Nav ieteicama lamivudīna un kladribīna kombināciju lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Raltegravīra lietošana vienlaikus ar alumīniju un magniju saturošajiem antacīdajiem līdzekļiem pazemina raltegravīra līmeni plazmā. DUTREBIS lietošana vienlaikus ar alumīniju un/vai magniju saturošajiem antacīdajiem līdzekļiem nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

DUTREBIS nav ieteicams lietot vienlaikus ar rifampicīnu, jo pazeminās raltegravīra līmeni plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja izvairīties no rifampicīna lietošanas nav iespējams, DUTREBIS vietā jāsāk izmantot tā atsevišķo sastāvdaļu (lamivudīna un raltegravīra) lietošanas shēmu. Norādījumus par DUTREBIS atsevišķo sastāvdaļu devām skatīt to zāļu aprakstos.

Piesardzība jāievēro arī tad, kad DUTREBIS tiek lietots vienlaikus ar citiem spēcīgiem uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes 1A1 (UGT-1A1) induktoriem.

Smagas ādas un paaugstinātas jutības reakcijas

Raltegravīru lietojušajiem pacientiem ir novērotas potenciāli dzīvībai bīstamas un letālas ādas reakcijas; vairumā gadījumu raltegravīrs bija lietots kopā ar zālēm, kas saistītas ar šādu reakciju rašanos. Starp šādām reakcijām ir arī Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze. Ir aprakstītas arī paaugstinātas jutības reakcijas, kas raksturojas ar izsitumiem, ģeneralizētiem simptomiem, un (dažkārt) orgānu funkciju traucējumiem, arī aknu mazspēju. Ja attīstās smagu ādas vai paaugstinātas jutības reakciju pazīmes vai simptomi (tostarp, bet ne tikai, ļoti izteikti izsitumi vai izsitumi kopā ar drudzi, vispārējs savārgums, nespēks, muskuļu vai locītavu sāpes, pūslīši uz ādas, mutes dobuma bojājumi, konjunktivīts, sejas tūska, hepatīts, eozinofīlija vai angioneirotiska tūska), DUTREBIS un pārējo iespējami iesaistīto zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Jākontrolē pacienta klīniskais stāvoklis (arī aminotransferāžu līmenis) un jāsāk atbilstoša terapija. Ja pēc ļoti izteiktu izsitumu parādīšanās DUTREBIS vai citu iespējami iesaistīto zāļu lietošanas pārtraukšana ir novēlota, ir iespējama dzīvībai bīstama reakcija.

Izsitumi

Pacientiem, kuri jau bija ārstēti, izmantojot raltegravīru un darunavīru saturošas shēmas, izsitumi radās biežāk nekā pacientiem, kuri bija saņēmuši raltegravīru bez darunavīra vai darunavīru bez raltegravīra (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Laktoze

DUTREBIS ar valkotas tabletes satur laktozi. Pacientiem ar retām iedzimtām patoloģijām, kas raksturojas ar galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju, šo zāļu lietošana nav atļauta.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā DUTREBIS satur lamivudīnu un raltegravīru, visi mijiedarbības veidi, kas novēroti, šīs aktīvās vielas lietojot atsevišķi, ir iespējami, arī lietojot DUTREBIS. Šo aktīvo vielu mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai ar pieaugušajiem.

Lamivudīna metabolisms nav saistīts ar CYP3A, tādēļ mijiedarbība ar zālēm (piemēram, PI), kuras metabolizē šī sistēma, ir maz ticama.

In vitro veikto pētījumu rezultāti norāda, ka raltegravīrs nav citohroma P450 (CYP) enzīmu substrāts,

tas neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A, neinducē CYP3A4 un neinhibē P-glikoproteīna pastarpinātās transportsistēmas. Ņemot vērā šos datus, nav paredzams, ka raltegravīrs ietekmēs to zāļu farmakokinētiku, kuras ir šo enzīmu vai P-glikoproteīna substrāti.

Lamivudīna eliminācija galvenokārt notiek aktīvas nieru sekrēcijas veidā ar organisko katjonu transportsistēmas starpniecību. Jāņem vērā, ka ir iespējama mijiedarbība ar citām vienlaikus lietotām zālēm, īpaši tad, ja to eliminācija galvenokārt notiek aktīvas nieru sekrēcijas veidā ar organisko katjonu transportsistēmas starpniecību, kā tas ir ar trimetoprimu. Citu zāļu, piemēram, ranitidīna vai cimetidīna, eliminācija ar šī mehānisma starpniecību notiek tikai daļēji, un to mijiedarbība ar lamivudīnu nav novērota. NRTI (piemēram, didanozīna vai zidovudīna) eliminācija ar šī mehānisma starpniecību nenotiek, tādēļ to mijiedarbība ar lamivudīnu ir maz ticama.

Ņemot vērā *in vitro* un *in vivo* veikto pētījumu rezultātus, raltegravīrs eliminējas galvenokārt metaboliski, glikuronizējoties ar UGT-1A1 starpniecību.

Lai gan *in vitro* veiktajos pētījumos iegūtie rezultāti ir norādījuši, ka raltegravīrs nav UDF glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 un 2B7 inhibitors, viena klīniskā pētījuma rezultāti liek uzskatīt, ka, ņemot vērā novēroto ietekmi uz bilirubīna glikuronizēšanos, *in vivo* ir iespējama zināmas pakāpes UGT-1A1 inhibīcija. Tomēr šķiet, ka šīs ietekmes intensitāte nav pietiekama, lai izraisītu klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību.

Ir novērotas ievērojamas raltegravīra farmakokinētikas atšķirības vienā un dažādu pacientu organismā. Tālāk aprakstīto zāļu mijiedarbību pamato ģeometriski vidējās vērtības, un precīzi prognozēt ietekmi uz atsevišķiem pacientiem nav iespējams.

DUTREBIS un etravirīna mijiedarbības pētījumā saistībā ar raltegravīra lietošanu nav novērota klīniski nozīmīga raltegravīra un etravirīna mijiedarbība. Ja šīs aktīvās vielas tiek lietotas vienlaikus, to devas nav jāpielāgo.

Trimetoprima/sulfametoksazola 160/800 mg lietošana trimetoprima dēļ par 40 % palielina lamivudīna iedarbības intensitāti, bet mijiedarbība ar sulfametoksazolu nav novērota. Tomēr tad, ja pacientam nav traucēta nieru darbība, DUTREBIS deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lamivudīns neietekmē trimetoprima vai sulfametoksazola farmakokinētiku. Ja vienlaikus jālieto DUTREBIS, pacienti klīniski jākontrolē. Jāizvairās no DUTREBIS lietošanas vienlaikus ar lielām kotrimoksazola devām *Pneumocystis carinii* izraisītas pneimonijas (PCP) un toksoplazmozes ārstēšanai.

Pēc lietošanas vienlaikus ar lamivudīnu ir novērota mērena zidovudīna C_{max} palielināšanās (par 28 %), tomēr nozīmīgas kopējās iedarbības intensitātes (AUC) pārmaiņas nav novērotas. Zidovudīns neietekmēja lamivudīna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lamivudīns *in vitro* inhibē kladribīna intracelulāro fosforilēšanos, un tas var radīt kladribīna efektivitātes zuduma risku, ja šo vielu kombinācijas tiek lietotas klīniskos apstākļos. Daži klīniskie dati apstiprina arī iespējamu mijiedarbību starp lamivudīnu un kladribīnu. Tādēļ DUTREBIS un kladribīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbības pētījumos raltegravīram nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz etravirīna, maraviroka, tenofofīra, hormonālo kontracepcijas līdzekļu, metadona, midazolāma vai boceprevīra farmakokinētiku.

Dažos pētījumos raltegravīra un darunavīra vienlaicīga lietošana mēreni samazināja darunavīra koncentrāciju plazmā. Šīs parādības mehānisms nav zināms. Tomēr raltegravīra ietekme uz darunavīra koncentrāciju plazmā nav klīniski nozīmīga.

DUTREBIS nav ieteicams lietot vienlaikus ar rifampicīnu. Rifampicīns pazemina raltegravīra līmeni plazmā, tomēr ietekme uz raltegravīra efektivitāti nav zināma. Tomēr tad, ja izvairīties no vienlaicīgas rifampicīna lietošanas nav iespējams, DUTREBIS vietā jāsāk izmantot tā atsevišķo sastāvdaļu

(lamivudīna un raltegravīra) lietošanas shēmu. Norādījumus par DUTREBIS atsevišķo sastāvdaļu devām skatīt to zāļu aprakstos. Tā kā raltegravīru galvenokārt metabolizē UGT1A1, gadījumos, kad DUTREBIS tiek lietots vienlaikus ar spēcīgiem UGT1A1 induktoriem, jāievēro piesardzība. Citu spēcīgo zāļu metabolizējošo enzīmu induktoru, piemēram, fenitoīna un fenobarbitāla, ietekme uz UGT1A1 nav zināma. Vienlaikus ar DUTREBIS ir atļauts lietot mazāk spēcīgus induktorus, piemēram, efavirenzu, nevirapīnu, etravirīnu, rifabutīnu, glikokortikoidus, asinszāles preparātus vai pioglitazonu.

DUTREBIS lietošana vienlaikus ar spēcīgiem UGT1A1 inhibitoriem, piemēram, atazanavīru, var paaugstināt raltegravīra līmeni plazmā. Mazāk spēcīgie UGT1A1 inhibitori, piemēram, indinavīrs un sakvinavīrs, arī var paaugstināt raltegravīra līmeni plazmā, tomēr ne tik izteikti kā atazanavīrs. Raltegravīra līmeni plazmā var paaugstināt arī tenofovīrs, tomēr šīs parādības mehānisms nav zināms (skatīt 1. tabulu). Saskaņā ar klīnisko pētījumu datiem lielai daļai pacientu, kas optimizētas terapijas shēmas veidā saņēma atazanavīru un/vai tenofovīru, abas šīs aktīvās vielas plazmā paaugstināja raltegravīra līmeni. Atazanavīru un/vai tenofovīru lietojušajiem pacientiem novērotās drošuma īpašības parasti bija līdzīgas tām, kas novērotas šīs aktīvās vielas nelietojušajiem pacientiem, tādēļ DUTREBIS deva nav jāpielāgo.

DUTREBIS lietošana vienlaikus ar divvērtīgo metālu katjonu saturošiem antacīdajiem līdzekļiem helātu veidošanās dēļ var samazināt raltegravīra uzsūkšanos, tā pazeminot raltegravīra līmeni plazmā. Alumīniju un magniju saturošo antacīdo līdzekļu lietošana sešas stundas pirms vai pēc raltegravīra lietošanas ievērojami pazemināja raltegravīra līmeni plazmā, tādēļ DUTREBIS lietošana vienlaikus ar alumīniju un/vai magniju saturošajiem antacīdajiem līdzekļiem nav ieteicama. Raltegravīra lietošana vienlaikus ar kalcija karbonātu saturošiem antacīdajiem līdzekļiem pazemināja raltegravīra līmeni plazmā, tomēr šāda mijiedarbība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Tādēļ tad, ja DUTREBIS tiek lietots vienlaikus ar kalcija karbonātu saturošiem antacīdajiem līdzekļiem, deva nav jāpielāgo.

DUTREBIS lietošana vienlaikus ar citām aktīvajām vielām, kas palielina kuņģa vides pH vērtību (piemēram, omeprazolu un famotidīnu), var paaugstināt raltegravīra uzsūkšanos un paaugstināt tā līmeni plazmā (skatīt 1. tabulu). III fāzes pētījumos pacientu apakšgrupās, kas lietoja protonu sūkņa inhibitorus vai H₂ receptoru antagonistus, drošuma īpašības bija līdzīgas tām, kas novērotas šos antacīdos līdzekļus nelietojušajiem pacientiem. Tādēļ protonu sūkņa inhibitoru vai H₂ receptoru antagonistu lietošanas laikā DUTREBIS deva nav jāpielāgo.

Tālāk 1. tabulā ir aprakstīta DUTREBIS sastāvdaļu un vienlaikus lietoto zāļu mijiedarbība.

1. tabula.

Dati par DUTREBIS atsevišķo sastāvdaļu un citu zāļu farmakokinētisko mijiedarbību

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja ir zināms)	Ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar DUTREBIS
PRETRETROVIRU SU LĪDZEKĻI		
<i>Proteāzes inhibitori (PI)</i>		
atazanavīrs/ritonavīrs/raltegravīrs (raltegravīrs 400 mg divreiz dienā)	raltegravīra AUC ↑ 41 % raltegravīra C _{12h} ↑ 77 % raltegravīra C _{max} ↑ 24 % (UGT1A1 inhibīcija)	DUTREBIS deva nav jāpielāgo.
atazanavīrs/ritonavīrs/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta	
tipranavīrs/ritonavīrs/raltegravīrs (raltegravīrs 400 mg divreiz dienā)	raltegravīra AUC ↓ 24 % raltegravīra C _{12h} ↓ 55 % raltegravīra C _{max} ↓ 18 % (UGT1A1 indukcija)	DUTREBIS deva nav jāpielāgo.
tipranavīrs/ritonavīrs/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta	

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja ir zināms)	Ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar DUTREBIS
Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)		
efavirenzs/raltegravīrs (raltegravīrs vienas 400 mg devas veidā)	raltegravīra AUC ↓ 36 % raltegravīra C _{12h} ↓ 21 % raltegravīra C _{max} ↓ 36 % (UGT1A1 indukcija)	DUTREBIS deva nav jāpielāgo.
efavirenzs/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta	
etravirīns/raltegravīrs (raltegravīrs 400 mg divreiz dienā)	raltegravīra AUC ↓ 10 % raltegravīra C _{12h} ↓ 34 % raltegravīra C _{max} ↓ 11 % (UGT1A1 indukcija) etravirīna AUC ↑ 10 % etravirīna C _{12h} ↑ 17 % etravirīna C _{max} ↑ 4 %	DUTREBIS un etravirīna deva nav jāpielāgo.
etravirīns/DUTREBIS DUTREBIS (150 mg lamivudīns/300 mg raltegravīrs)	raltegravīra AUC ↑ 8 % raltegravīra C _{max} ↑ 20 % raltegravīra C _{12h} ↓ 14 %	
Nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)		
emtricitabīns	DDI nav pētīta	DUTREBIS lietošana vienlaikus ar emtricitabīnu saturošām zālēm nav ieteicama, jo abi, lamivudīns (DUTREBIS) un emtricitabīns ir citidīna analogi (intracelulārās mijiedarbības risks), (skatīt 4.4. apakšpunktu).
tenofovīrs/raltegravīrs (raltegravīrs 400 mg divreiz dienā)	raltegravīra AUC ↑ 49 % raltegravīra C _{12h} ↑ 3 % raltegravīra C _{max} ↑ 64 % (mijiedarbības mehānisms nav zināms) tenofovīra AUC ↓ 10 % tenofovīra C _{24h} ↓ 13 % tenofovīra C _{max} ↓ 23 %	DUTREBIS un tenofovīra dizoproksila fumarāta deva nav jāpielāgo.
tenofovīrs/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta	
zidovudīns/lamivudīns	lamivudīna FK ↔ zidovudīna C _{max} ↑ 28 % zidovudīna AUC ↔	DUTREBIS un zidovudīna deva nav jāpielāgo.
zidovudīns/raltegravīrs	Mijiedarbība nav pētīta	
kladribīns/raltegravīrs	Mijiedarbība nav pētīta	DUTREBIS lietošana vienlaikus ar kladribīnu nav ieteicama
kladribīns/lamivudīns	Ir iespējama lamivudīna un kladribīna mijiedarbība, jo lamivudīns inhibē kladribīna intracelulāro fosforilēšanos.	

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja ir zināms)	Ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar DUTREBIS
CCR5 inhibitori		
maraviroks/raltegravīrs (raltegravīrs 400 mg divreiz dienā)	raltegravīra AUC ↓ 37 % raltegravīra C _{12h} ↓ 28 % raltegravīra C _{max} ↓ 33 % (mijiedarbības mehānisms nav zināms) maraviroka AUC ↓ 14 % maraviroka C _{12h} ↓ 10 % maraviroka C _{max} ↓ 21 %	DUTREBIS un maraviroka deva nav jāpielāgo.
maraviroks/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta	
HCV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI		
NS3/4A proteāzes inhibitori (PI)		
boceprevīrs/raltegravīrs (raltegravīrs vienas 400 mg devas veidā)	raltegravīra AUC ↑ 4 % raltegravīra C _{12h} ↓ 25 % raltegravīra C _{max} ↑ 11 % boceprevīra AUC ↓ 2 % boceprevīra C _{8h} ↓ 26 % boceprevīra C _{max} ↓ 4 % (mijiedarbības mehānisms nav zināms)	DUTREBIS un boceprevīra deva nav jāpielāgo.
boceprevīrs/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta	
PRETMIKROBU LĪDZEKĻI		
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
rifampicīns/raltegravīrs (raltegravīrs vienas 400 mg devas veidā)	raltegravīra AUC ↓ 40 % raltegravīra C _{12h} ↓ 61 % raltegravīra C _{max} ↓ 38 % (CYP3A4 indukcija)	Rifampicīna lietošana vienlaikus ar DUTREBIS nav ieteicama. Ja izvairīties no vienlaicīgas rifampicīna lietošanas nav iespējams, DUTREBIS vietā jāsāk izmantot tā atsevišķo sastāvdaļu (lamivudīna un raltegravīra) lietošanas shēmu. Norādījumus par DUTREBIS atsevišķo sastāvdaļu devām skatīt to zāļu aprakstos (skatīt 4.4. apakšpunktu).
rifampicīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta	
trimetoprima/sulfametoksazols/raltegravīrs	Mijiedarbība nav pētīta	Ja pacientam nav traucēta nieru darbība, DUTREBIS un trimetoprima/sulfametoksazola deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). No DUTREBIS lietošanas vienlaikus ar lielām kotrimoksazola devām <i>Pneumocystis carinii</i> izraisītas pneimonijas (PCP) un toksoplazmozes ārstēšanai ir jāizvairās.
trimetoprima/sulfametoksazols/lamivudīns	lamivudīna AUC ↑ 40 % trimetoprima FK ↔ sulfametoksazola FK ↔	

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja ir zināms)	Ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar DUTREBIS
SEDATĪVIE LĪDZEKĻI		
midazolāms/raltegravīrs (raltegravīrs 400 mg divreiz dienā)	midazolāma AUC ↓ 8 % midazolāma C _{max} ↓ 3 %	DUTREBIS un midazolāma deva nav jāpielāgo. Šie rezultāti norāda, ka raltegravīrs neinducē un neinhibē CYP3A4, tādēļ nav paredzams, ka tas ietekmēs farmakokinētiku zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti.
midazolāms/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta	
METĀLU KATJONUS SATUROŠIE ANTACĪDIE LĪDZEKĻI		
alumīnija un magnija hidroksīdu saturošie antacīdie līdzekļi (raltegravīrs 400 mg divreiz dienā)	raltegravīra AUC ↓ 49 % raltegravīra C _{12 h} ↓ 63 % raltegravīra C _{max} ↓ 44 % <u>2 stundas pirms raltegravīra lietošanas</u> raltegravīra AUC ↓ 51 % raltegravīra C _{12 h} ↓ 56 % raltegravīra C _{max} ↓ 51 % <u>2 stundas pēc raltegravīra lietošanas</u> raltegravīra AUC ↓ 30 % raltegravīra C _{12 h} ↓ 57 % raltegravīra C _{max} ↓ 21 % <u>6 stundas pirms raltegravīra lietošanas</u> raltegravīra AUC ↓ 13 % raltegravīra C _{12 h} ↓ 50 % raltegravīra C _{max} ↓ 10 % <u>6 stundas pēc raltegravīra lietošanas</u> raltegravīra AUC ↓ 11 % raltegravīra C _{12 h} ↓ 49 % raltegravīra C _{max} ↓ 10 % (metālu katjonu helātu veidošanās)	Alumīnija un magnija hidroksīdu saturošie antacīdie līdzekļi pazemina raltegravīra līmeni plazmā. DUTREBIS lietošana vienlaikus ar alumīniju un/vai magniju saturošajiem antacīdajiem līdzekļiem nav ieteicama.
alumīnija un magnija hidroksīdu saturošie antacīdie līdzekļi/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta	
kalcija karbonātu saturošie antacīdie līdzekļi/raltegravīrs (raltegravīrs 400 mg divreiz dienā)	raltegravīra AUC ↓ 55 % raltegravīra C _{12 h} ↓ 32 % raltegravīra C _{max} ↓ 52 % (metālu katjonu helātu veidošanās)	
kalcija karbonātu saturošie antacīdie līdzekļi/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta	

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbība (mehānisms, ja ir zināms)	Ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar DUTREBIS
H₂ RECEPTORU BLOKATORI UN PROTONU SŪKŅA INHIBITORI		
omeprazols/raltegravīrs (raltegravīrs 400 mg divreiz dienā)	raltegravīra AUC ↑ 37 % raltegravīra C _{12 h} ↑ 24 % raltegravīra C _{max} ↑ 51 % (labāka šķīdība)	DUTREBIS deva nav jāpielāgo.
omeprazols/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta	
famotidīns/raltegravīrs (raltegravīrs 400 mg divreiz dienā)	raltegravīra AUC ↑ 44 % raltegravīra C _{12 h} ↑ 6 % raltegravīra C _{max} ↑ 60 % (labāka šķīdība)	DUTREBIS deva nav jāpielāgo.
famotidīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta	
HORMONĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols Norelgestromīns/raltegravīrs (raltegravīrs 400 mg divreiz dienā)	Etinilestradiola AUC ↓ 2 % Etinilestradiola C _{max} ↑ 6 % Norelgestromīna AUC ↑ 14 % Norelgestromīna C _{max} ↑ 29 %	DUTREBIS un hormonālo kontracepcijas līdzekļu (uz estrogēnu un/vai progesterona bāzes) deva nav jāpielāgo.
Etinilestradiols Norelgestromīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta	
OPIĀTU GRUPAS ANALGĒTISKIE LĪDZEKĻI		
metadons/raltegravīrs (raltegravīrs 400 mg divreiz dienā)	metadona AUC ↔ metadona C _{max} ↔	DUTREBIS un metadona deva nav jāpielāgo.
metadons/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta	

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Grūtniecības laikā DUTREBIS lietot nav atļauts.

Dati par raltegravīra lietošanu grūtniecēm nav pietiekami. Tomēr lielais datu apjoms, kas iegūts par lamivudīnu saņēmušām grūtniecēm (ir pieejami dati par vairāk nekā 1000 zāļu iedarbībai pakļauto grūtnieču), nenorāda uz toksicitāti, kas izraisa malformācijas. Raltegravīra pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Cilvēkam iespējamais risks nav zināms.

Ar DUTREBIS ārstētiem pacientēm ar vienlaicīgu hepatīta infekciju, kurām vēlāk ir iestājusies grūtniecība, jāņem vērā, ka pēc DUTREBIS lietošanas pārtraukšanas ir iespējams hepatīta recidīvs.

Mitohondriju funkcijas traucējumi

In vitro un *in vivo* ir novērots, ka nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. HIV negatīviem zīdaiņiem pēc tam, kad viņi *in utero* un/vai pēc piedzimšanas ir bijuši pakļauti nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru iedarbībai, ir aprakstīti mitohondriju funkcijas traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pretrretrovīrusu zāļu ietekmei pakļauto grūtniecību reģistrs

Lai uzraudzītu ietekmi uz mātes un augļa veselību gadījumos, kad grūtniece nejauši ir lietojusi DUTREBIS, ir izveidots pretrretrovīrusu zāļu ietekmei pakļauto grūtniecību reģistrs. Ārsti tiek mudināti iekļaut pacientes šajā reģistrā.

Vienmēr, kad tiek lemts par pretrretrovīrusu zāļu lietošanu, lai grūtniecei ārstētu HIV infekciju un tā mazinātu risku, ka HIV infekcija tiks vertikāli nodota jaundzimušajam, nosakot drošību auglim, jāņem vērā par dzīvniekiem iegūtie dati un klīniskā pieredze par minēto zāļu lietošanu grūtniecēm.

Barošana ar krūti

DUTREBIS lietošanas laikā barot ar krūti nav ieteicams. Vienmēr jāievēro, ka ar HIV inficētām mātēm nav ieteicams barot ar krūti, lai nepieļautu HIV infekcijas nodošanu.

Pēc iekšķīgas lietošanas lamivudīns koncentrācijā, kas līdzīga koncentrācijai serumā, izdalās mātes pienā.

Vai raltegravīrs izdalās mātes pienā, nav zināms. Tomēr raltegravīrs laktācijas periodā izdalās žurku pienā. Žurkām gadījumos, kad mātiņe bija saņēmusi 600 mg/kg lielas dienas devas, vidējā aktīvās vielas koncentrācija pienā bija aptuveni trīs reizes lielāka nekā mātiņes plazmā.

Fertilitāte

Dati par DUTREBIS ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pēc 600 mg/kg lielu dienas devu ievadīšanas netika novērota ietekme uz žurku tēviņu vai mātiņu fertilitāti (šādas devas izraisīja iedarbības intensitāti, kas trīs reizes lielāka par cilvēkam ieteicamo devu iedarbības intensitāti).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažiem ar raltegravīru saturošām shēmām ārstētiem pacientiem ir novēroti reiboni, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Specifiski DUTREBIS pētījumi ar pacientiem nav veikti. DUTREBIS drošuma īpašības pamato dati par tā atsevišķo sastāvdaļu (lamivudīna un raltegravīra) drošumu.

Lamivudīna terapijas laikā visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes, slikta dūša, savārgums, nespēks, ar degunu saistītas pazīmes un simptomi, caureja un klepus. Raltegravīra terapijas laikā visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes un slikta dūša.

Pēc nukleozīdu analoģu lietošanas ir novēroti laktacidozes gadījumi (dažkārt letāli), parasti kopā ar smagu hepatomegāliju un aknu steatozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jau ārstētiem un iepriekš neārstētiem pacientiem, kam sāka ārstēšana ar raltegravīru kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, ir aprakstīti vēža gadījumi. Vēža formas un sastopamība atbilda tai, kas paredzama populācijā ar smagu imūndeficītu. Šajos pētījumos vēža attīstības risks raltegravīru saņemušajās grupās un salīdzinot šos zāļu saņemušajās grupās bija līdzīgs.

Ar raltegravīru ārstētajiem pacientiem ir novērotas laboratoriski noteiktas 2.–4. pakāpes kreatīnīnāzes līmeņa anomālijas. Ir aprakstīta miopātija un rabdmiolīze. Pacientiem, kam anamnēzē ir miopātija, rabdmiolīze vai jebkuri citi predisponējoši faktori, tostarp citu zāļu lietošana, kas var izraisīt šādas patoloģijas, DUTREBIS jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV slimniekiem KPRT ir bijusi saistīta ar ķermeņa taukaidu pārdali (lipodistrofiju), arī perifēro un sejas zemādas taukaidu zudumu, palielinātu intraabdominālo un viscerālo taukaidu daudzumu, krūšu hipertrīfiju un taukaidu uzkrāšanos dorsocervikālajā zonā (“vērša kupra” veidošanos).

KPRT ir bijusi saistīta ar metabolisma anomālijām, kā piemēram, hipertrigliceridēmiju, hiperholesterinēmiju, insulīna rezistenci, hiperglikēmiju un hiperlaktatēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ir aprakstīti osteonekrozes gadījumi, īpaši pacientiem ar vispāratzītiem riska faktoriem, progresējošu HIV vai ilgstošas KPRT gadījumos. Šīs parādības sastopamība nav zināma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu laikā, kad ir sāka KPRT, ir iespējama iekaisīga reakcija uz asimptomātiskām vai reziduālām infekcijām. Imūnsistēmas reaktivācijas sindroma gadījumos ir aprakstīti arī autoimūni traucējumi (piemēram, Greivsa slimība), tomēr aprakstītais laiks

līdz to sākumam atšķiras vairāk, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc terapijas sākuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ārstējot HIV ar lamivudīnu un/vai raltegravīru (monoterapijas veidā vai kombinācijā ar citiem ART) ir aprakstītas tālāk minētās nevēlamās blakusparādības.

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības tālāk ir sistematizētas pēc organisma sistēmām, orgānu grupām un absolūtās sastopamības. Sastopamība ir definēta kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Orgānu sistēma	Sastopamība	Lamivudīns un/vai raltegravīrs (monoterapijas veidā vai kombinācijā ar citiem ART)*
Infekcijas un infestācijas	retāk	dzimumorgānu herpes, folikulīts, gastroenterīts, <i>herpes simplex</i> , herpesvīrusa infekcija, <i>herpes zoster</i> , gripa, limfmezģu abscess, <i>molluscum contagiosum</i> , nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	retāk	ādas papilomas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	retāk	dzelzs deficīta izraisīta anēmija, smags limfmezglos, limfadenopātija, neitropēnija un anēmija (abas dažkārt ir smagas), trombocitopēnija
	ļoti reti	izolēta eritrocītu aplāzija
Imūnās sistēmas traucējumi	retāk	imūnsistēmas reakcijas sindroms, zāļu izraisītas paaugstinātas jutības reakcijas, paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	bieži	samazināta ēstgriba
	retāk	kaheksija, cukura diabēts, dislipidēmija, hiperholesterinēmija, hiperolipēmija, hiperlipidēmija, hiperfāgija, palielināta ēstgriba, polidipsija un ķermeņa taukumu pārpildība
Psihiskie traucējumi	bieži	muļķaini sapņi, bezmiegs, nakts murgi, neparasta uzvedība, depresija
	retāk	psihiski traucējumi, pašnāvības mēģinājumi, trauksme, apjukuma stāvoklis, depresīvs garastāvoklis, smaga depresija, mērens bezmiegs, mainīgs garastāvoklis, panikas lēkmes, miega traucējumi, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība (īpaši pacientiem ar psihiskām slimībām anamnēzē)
Nervu sistēmas traucējumi	bieži	reibonis, galvassāpes, psihomotorā hiperaktivitāte
	retāk	amnēzija, karpālā kanāla sindroms, kognitīvi traucējumi, uzmanības traucējumi, posturāli reiboņi, disgeizija, pastiprināta miegainība, hipotēzija, letarģija, atmiņas traucējumi, migrēna, perifērā neiropatija, parestēzija, miegainība, tensijas tipa galvassāpes, trīce, nekvalitatīvs miegs
Acu bojājumi	retāk	redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	bieži	vertigo
	retāk	troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	retāk	sirdsklauves, sinusa bradikardija, ventrikulāras ekstrasistoles

Orgānu sistēma	Sastopamība	Lamivudīns un/vai raltegravīrs (monoterapijas veidā vai kombinācijā ar citiem ART)*
Asinsvadu sistēmas traucējumi	retāk	karstuma viļņi un hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	bieži	klepus, aizlikts deguns
	retāk	disfonija un deguna asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	bieži	vēdera pūšanās, caureja, flatulence, slikta dūša, vemšana, dispepsija, sāpes vai krampji vēderā
	retāk	gastrīts, diskomforta sajūta vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, vēdera jutīgums, diskomforta sajūta taisnās zarnas un anālās atvēršanas rajonā, aizcietējums, sausa mute, diskomforta sajūta kuņģa rajonā, erozīvs duodenīts, atraugas, gastroezofageālā atvēršanas slimība, gingivīts, glosīts, odinofāģija, pankreatīts, peptiska čūla, taisnās zarnas asiņošana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	retāk	hepatīts, aknu steatoze, alkoholisks hepatīts, aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	bieži	izsitumi, alopecija
	retāk	akne, <i>dermatitis acneiformis</i> , sausa āda, eritēma, sejas novājšana, hiperhidroze, lipoatrofija, iegūta lipodistrofija, lipohipertrofija, svīšana naktīs, <i>pruritus</i> , nieze, vispārēja nieze, makulāri izsitumi, makulo-papulāri izsitumi, niezoši izsitumi, ādas bojājumi, nātrene, kserodermijs, Stīvensa-Džonsona sindroms un zāļu izraisīti izsitumi kopā ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>DRESS</i>)
	reti	angioneirotiska tūska
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	bieži	locekļu sāpes un muskuļu patoloģijas
	retāk	artrīts, muguras sāpes, sāpes sānos, skeleta muskuļu sāpes, muskuļu sāpes, kakla sāpes, osteopēnija, sāpes ekstremitātēs, tendinīts, rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	retāk	nieru mazspēja, nefrīts, nierakmeņi, niktūrija, nieru cistas, nieru darbības traucējumi, tubulointersticiāls nefrīts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūšu slimības	retāk	erektilā disfunkcija, ginekomastija, menopauzes simptomi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	bieži	astēnija, nespēks, savārgums, drudzis
	retāk	diskomforta sajūta krūškurvī, drebuļi, sejas tūska, palielināts taukaidu daudzums, nervozitātes sajūta, submandibulārs veidojums, perifēra tūska, sāpes

Orgānu sistēma	Sastopamība	Lamivudīns un/vai raltegravīrs (monoterapijas veidā vai kombinācijā ar citiem ART)*
Izmeklējumi	bieži	atipiski limfocīti, aknu enzīmu (AsAT un AlAT) līmeņa paaugstināšanās, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts aizkuņģa dziedzera amilāzes līmenis asinīs
	retāk	samazināts absolūtais neitrofilu skaits, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, pazemināts albumīnu līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs, paaugstināts kreatīnfosforilāzes līmenis, paaugstināts glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā, glikozes klātbūtne urīnā, paaugstināts augsta blīvuma lipoproteīnu līmenis, palielināta starptautiskā normalizētā attiecība, paaugstināts zema blīvuma lipoproteīnu līmenis, samazināts trombocītu skaits, pozitīvi urīna analīzes rezultāti attiecībā uz eritrocītiem, palielināts vidukļa apkārtmērs, palielināta ķermeņa masa, samazināts leukocītu skaits
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	retāk	nejauša pārdozēšana
* Dati par nevēlamajām blakusparādībām ir apkopoti, pamatojoties uz DUTREBIS atsevišķo sastāvdaļu izraisītajām blakusparādībām.		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Visas tālāk minētās ar raltegravīra lietošanu saistītās aprakstītās klīniskās nevēlamās blakusparādības vismaz vienu reizi ir bijušas nopietnas. Šādas blakusparādības ir: dzimumorgānu herpes, anēmija, imūnsistēmas reaktivācijas sindroms, depresija, garīgi traucējumi, pašnāvības mēģinājums, gastrīts, hepatīts, nieru mazspēja un nejauša pārdozēšana.

Klīniskajos pētījumos ar jau ārstētiem pacientiem, kuri saņēma raltegravīru, izsitumi neatkarīgi no iemesla raltegravīra un darunavīra shēmas saņemušajiem pacientiem tika novēroti biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma raltegravīra shēmas bez darunavīra vai darunavīra shēmas bez raltegravīra. Saskaņā ar pētnieka vērtējumu zāļu izraisītu izsitumu sastopamība bija līdzīga. Atbilstoši iedarbības intensitātei korigētā iemesla izraisītu izsitumu sastopamība bija attiecīgi 10,9, 4,2 un 3,8 gadījumi 100 pacientgados (PG), un zāļu izraisītu izsitumu sastopamība bija attiecīgi 2,4, 1,1 un 2,3 gadījumi 100 PG. Klīniskajos pētījumos novērotie izsitumi bija viegli vai mēreni, un to dēļ terapija nebija jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar vienlaicīgu B un/vai C hepatīta vīrusa infekciju

Raltegravīra III fāzes pētījumos bija atļauts iekļaut jau ārstētus pacientus (n = 114/699 vai 16 %; HBV = 6 %, HCV = 9 % HBV + HCV = 1 %) un vēl neārstētus pacientus (n = 34/563 vai 6 %; HBV = 4 %, HCV = 2 % HBV + HCV = 0,2 %) ar vienlaicīgu hronisku (bet ne akūtu) aktīvu B un/vai C hepatīta infekciju, ja pirms pētījuma sākuma veikto aknu darbības analīžu rezultātu skaitliskās vērtības nepārsniedza līmeni, kas ir 5 reizes augstāks par normas augšējo robežu. Kopumā raltegravīra drošuma īpašības pacientiem ar vienlaicīgu B un/vai C hepatīta infekciju bija līdzīgas tām, kas novērotas pacientiem bez vienlaicīgas B un/vai C hepatīta infekcijas, tomēr abu terapijas grupu pacientu apakšgrupās pacientiem, kam bija vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija, nedaudz biežāk tika novērotas AsAT un AlAT līmeņa anomālijas. Pēc 96 nedēļām jau ārstētajiem raltegravīru saņemušajiem pacientiem, kam bija vienlaicīga infekcija, tika novērotas laboratorisko parametru vismaz 2. pakāpes anomālijas, kas izpaudās kā sākotnējā AsAT, AlAT vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās attiecīgi 29, 34 un 13 % gadījumu salīdzinājumā ar 11, 10 un 9 % gadījumu visiem pārējiem ar raltegravīru ārstētajiem pacientiem. Pēc 240 nedēļām iepriekš neārstētajiem raltegravīru

saņēmušajiem pacientiem, kam bija vienlaicīga infekcija, tika novērotas laboratorisko parametru 2. vai augstākas pakāpes anomālijas, kas izpaudās kā sākotnējā AsAT, AlAT vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās attiecīgi 22, 44 un 17 % gadījumu salīdzinājumā ar 13, 13 un 5 % gadījumu visiem pārējiem ar raltegravīru ārstētajiem pacientiem.

Raltegravīra pēcreģistrācijas novērošanas periodā identificētās blakusparādības ir trombocitopēnija, domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājumi (īpaši pacientiem ar psihiskām slimībām anamnēzē), aknu mazspēja, Stīvensa-Džonsona sindroms, zāļu izraisīti izsitumi kopā ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), rabdomiolīze.

Pediatriskā populācija

DUTREBIS nav ieteicams lietot bērniem līdz sešu gadu vecumam vai pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg, jo šajā pacientu populācijā devas jānosaka atkarībā no ķermeņa masas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Raltegravīra lietošana ir pētīta ar 126 pretretrovīrusu līdzekļus saņēmušiem 2–18 gadu veciem bērniem un pusaudžiem, pētījumā IMPAACT P1066 to lietojot kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). 96 no 126 pacientiem saņēma ieteicamo raltegravīra devas.

Līdz 48. nedēļai šiem 96 bērniem un pusaudžiem novēroto zāļu izraisīto blakusparādību sastopamība, veidi un smaguma pakāpe bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušajiem.

Vienam pacientam ar zāļu lietošanu saistītās klīniskās nevēlamās blakusparādības izpaudās kā 3. pakāpes psihomotorā hiperaktivitāte, uzvedības patoloģijas un bezmiegs, un vēl vienam pacientam bija ar zāļu lietošanu saistīti nopietni 2. pakāpes alerģiski izsitumi.

Vienam pacientam bija ar zālēm saistītas laboratorisko parametru anomālijas – 4. pakāpes AsAT līmeņa paaugstināšanās un 3. pakāpes AlAT līmeņa paaugstināšanās, kas tika uzskatīta par nopietnu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti izraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ar dzīvniekiem veikto akūtas toksicitātes pētījumu laikā ļoti lielu lamivudīna devu lietošana neizraisīja nekādu organotoksicitāti. Dati par akūtas perorālas pārdozēšanas sekām cilvēkam ir ierobežoti. Nāves gadījumi nav bijuši, un pacienti atlaba. Pēc šādas pārdozēšanas specifiskas pazīmes vai simptomi nav novēroti.

Pārdozēšanas gadījumā ir lietderīgi izmantot standartpasākumus, piemēram, neabsorbētā materiāla izvadīšanu no kuņģa-zarnu trakta un klīnisku uzraudzību (arī pierakstot elektrokardiogrammu), kā arī pēc nepieciešamības nozīmējot uzturošu terapiju.

Tā kā lamivudīns ir dializējams, pārdozēšanas terapijai var izmantot ilgstošu hemodialīzi, tomēr šāda terapija nav pētīta.

Specifiska informācija par raltegravīra pārdozēšanas terapiju nav pieejama.

Jāņem vērā, ka klīniskajā praksē tiek izmantots raltegravīra kālija sāls. Ar dialīzes palīdzību izvadāmā raltegravīra daudzums nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas, ATĶ kods: J05AR16

Darbības mehānisms

Lamivudīns ir nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI), kam raksturīga aktivitāte pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) un B hepatīta vīrusu (HBV).

Raltegravīrs ir integrāzes ķēdes pārneses inhibitors, kam raksturīga aktivitāte pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV-1)

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

In vitro iegūtie dati ļauj uzskatīt, arī tad, ja attīstās M184V mutācija, lamivudīna lietošana turpināšana pretretrovīrusu terapijas shēmā var nodrošināt atlikušo pretretrovīrusu aktivitāti (iespējams, vīrusu pielāgošanās spējas traucējumu dēļ). Šīs parādības klīniskā nozīme nav noskaidrota. Raltegravīrs 31 ± 20 nmol koncentrācijā ar šūnu līnijai pielāgotu HIV-1 H9III⁺ variantu inficētās cilvēka T-limfocīdajās šūnās par 95 % inhibēja (IK₉₅) HIV-1 vīrusu replikāciju (salīdzinājumā ar neapstrādātu vīrusa inficētu kultūru). Turklāt raltegravīrs inhibēja vīrusu replikāciju ar mitogēnu aktivētās cilvēka perifēro asiņu mononukleārajās šūnās, kas inficētas ar atšķirīgiem galvenajiem HIV-1 klīniskajiem izolātiem, tostarp izolātiem no pieciem ne-B apakštīpiem un pret reversās transkriptāzes inhibitoriem un proteāzes inhibitoriem rezistentiem izolātiem. Infekcijas viena cikla analīzes laikā raltegravīrs inhibēja infekciju 23 HIV izolātos, kas atbilda pieciem ne-B apakštīpiem, un piecās cirkulējošās rekombinantajās formās. IK₅₀ vērtības bija 5-12 nmol robežās.

Rezistence

HIV-1 rezistence pret lamivudīnu ir saistīta ar M184V aminoskābju pārmaiņu attīstību tuvu vīrusa reversās transkriptāzes (RT) aktīvajam centram. Šācs variants rodas gan *in vitro*, gan ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kas ārstēti, izmantojot lamivudīnu saturošas pretretrovīrusu terapijas shēmas. Formām ar M184V mutāciju ir raksturīga ievērojami mazāka jutība pret lamivudīnu, un *in vitro* tām ir mazāka virālās replikācijas spēja. *In vitro* veikto pētījumu rezultāti norāda, ka pret zidovudīnu rezistenti vīrusu izolāti var kļūt jutīgi pret zidovudīnu, vienlaikus iegūstot rezistenci pret lamivudīnu. Tomēr šo parādību klīniskā nozīme nav precīzi definēta.

M184V RT izraisītā krustotā rezistence izpaužas tikai pret pretretrovīrusu līdzekļu nukleozīdu inhibitoru grupu. Zidovudīns un stavudīns saglabā savu pretretrovīrusu aktivitāti attiecībā pret HIV-1 vīrusu, kas rezistents pret lamivudīnu. Abakavīrs saglabā savu pretretrovīrusu aktivitāti attiecībā pret HIV-1 vīrusu, kas rezistents pret lamivudīnu, un kam ir tikai M184V mutācija. RT M184V mutācija par < 4 reizēm samazina jutību pret didanozīnu, tomēr šīs parādības klīniskā nozīme nav zināma. Metodes jutības pārbaudei *in vitro* nav standartizētas, un rezultāti var atšķirties atkarībā no metodoloģiskiem faktoriem.

In vitro lamivudīnam ir raksturīga maza citotoksicitāte pret perifēro asiņu limfocītiem, stabilām limfocītu un monocītu-makrofāgu šūnu līnijām un dažādām kaulu smadzeņu cilmes šūnām.

Lielākajai daļai vīrusu, kas izolēti no pacientiem pēc nesekmīgas ārstēšanas ar raltegravīru, bija vismaz divu mutāciju izraisīta augsta līmeņa rezistence pret raltegravīru. Lielākai daļai vīrusu bija raksturīgās mutācijas pie 155. aminoskābes (N155 nomainīts pret H), 148. aminoskābes (Q148 nomainīts pret H, K vai R) vai 143. aminoskābes (Y143 nomainīts pret H, C vai R) kopā ar vienu vai vairākām integrāzes papildu mutācijām (piemēram, L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R un S230R). Raksturīgās mutācijas samazina vīrusu jutību pret raltegravīru, un citu mutāciju pievienošanās jutību pret raltegravīru samazina vēl vairāk. Faktori, kas samazina rezistences attīstības iespējamību, ir mazāka vīrusu slodze terapijas sākumā un citu aktīvu pretretrovīrusu līdzekļu lietošana. Mutācijas, kas izraisa rezistenci pret raltegravīru, parasti izraisa arī rezistenci pret integrāzes ķēdes pārneses inhibitoru elvitegravīru. Mutācijas pie 143. aminoskābes fragmenta izraisa izteiktāku rezistenci pret raltegravīru nekā pret elvitegravīru, un E92Q mutācija izraisa izteiktāku rezistenci pret elvitegravīru nekā pret raltegravīru. Vīrusiem, kam ir mutācija pie 148. aminoskābes fragmenta kopā ar vienu vai vairākām raltegravīra rezistenci izraisošām mutācijām, var būt raksturīga arī klīniski nozīmīga rezistence pret dolutegravīru.

Lamivudīna klīniskā efektivitāte

Klīniskajos pētījumos ir novērots, ka lamivudīns kombinācijā ar zidovudīnu mazina HIV-1 vīrusu slodzi un palielina CD4 šūnu skaitu. Dati par klīniskajiem rezultātiem norāda, ka lamivudīns kombinācijā ar zidovudīnu ievērojami samazina slimības progresa un nāves risku.

Klīnisko pētījumu dati rāda, ka lamivudīns kombinācijā ar zidovudīnu pacientiem, kuri vēl nav saņēmuši pretretrovīrusu līdzekļus, aizkavē pret zidovudīnu rezistentu izolatveidošanos.

Lamivudīns kopā ar tās pašas grupas pretretrovīrusu līdzekļiem (NRTI) vai citu grupu līdzekļiem (PI, nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem un integrāzes inhibitoriem) tiek plaši lietots kombinētai pretretrovīrusu terapijai.

Ir novērots, ka lamivudīnu saturoša pretretrovīrusu terapijas shēma, kam tiek izmantotas vairākas zāles, ir efektīva pretretrovīrusu līdzekļus nesaņēmušiem pacientiem un ar vīrusu, kam ir M184V mutācijas, inficētiem pacientiem.

Sakarība starp HIV vīrusa jutību pret lamivudīnu *in vitro* un klīnisko atbildreakciju uz lamivudīnu saturošām terapijas shēmām joprojām tiek pētīta.

Lamivudīna lietošana pacientiem, kam ir vienlaicīga HIV un HBV infekcija, nav specifiski pētīta.

Raltegravīra klīniskā efektivitāte

Raltegravīra efektivitāte: piecās pētījumos pamato divos randomizētos dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2 (protokols Nr. 018 un 019) līdz 96. nedēļai iegūto datu analīzes rezultāti par pretretrovīrusu līdzekļus iepriekš saņēmušiem pieaugušiem pacientiem ar HIV-1 infekciju un randomizētā dubultmaskētā, ar aktīvo vielu kontrolētā pētījumā STARTMRK (protokols Nr. 021) līdz 240. nedēļai iegūto datu analīzes rezultāti par pretretrovīrusu līdzekļus iepriekš nesaņēmušiem pieaugušiem pacientiem ar HIV-1 infekciju.

Iepriekš ārstēti pieauguši pacienti

Randomizētos dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2 salīdzinājumā ar placebo ir novērtēts kombinācijā ar optimizētu fona terapiju (OFT) divas reizes dienā lietotu 400 mg lielu raltegravīra devu drošums un pretretrovīrusu aktivitāte pacientiem no 16 gadu vecuma ar HIV-1 infekciju, kam dokumentēta rezistence pret vismaz vienu no visu triju grupu pretretrovīrusu līdzekļiem (NRTI, NNRTI un PI). Pirms randomizācijas pētnieks izvēlējās OFT, ņemot vērā pacientu ārstēšanas anamnēzi, kā arī vīrusu rezistences genotipa un fenotipa analīžu rezultātus pirms pētījuma sākuma.

Grupās, kas divas reizes dienā saņēma pa 400 mg raltegravīra vai placebo, pacientu demogrāfiskie parametri (vecums, dzimums un rases piederība) un sākotnējais raksturojums bija līdzīgs. Pacienti vidēji 10 gadu garumā jau bija lietojuši vidēji 12 pretretrovīrusu līdzekļu, un OFT tika izmantoti vidēji četri ART.

Pēc 48 un 96 nedēļām iegūtie rezultāti

2. tabulā ir parādīti apvienotajos pētījumos BENCHMRK 1 un BENCHMRK 2 pēc 48 un 96 nedēļām iegūtie noturīgie rezultāti par pacientiem, kuri bija lietojuši ieteicamās raltegravīra devas – pa 400 mg divas reizes dienā.

2. tabula.
Efektivitāti raksturojošie rezultāti pēc 48 un 96 nedēļām

Apvienotie pētījumu BENCHMRK 1 un 2 rezultāti	Pēc 48 nedēļām		Pēc 96 nedēļām	
	Raltegravīrs pa 400 mg divreiz dienā + OFT (n = 462)	Placebo + OFT (n = 237)	Raltegravīrs pa 400 mg divreiz dienā + OFT (n = 462)	Placebo + OFT (n = 237)
% pacientu, kam asinīs ir < 400 HIV RNS kopiju/ml (95 % TI)				
Visi pacienti [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Sākotnējais rādītājs [‡]				
HIV RNS	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
> 100 000 kopiju/ml				
≤ 100 000	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
kopiju/ml				
CD4 šūnu skaits	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
≤ 50 šūnu/mm ³				
> 50–	80 (73, 85)	44 (33, 55)	70 (62, 77)	36 (25, 48)
≤ 200 šūnu/mm ³				
> 200 šūnu/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Jutības vērtējums (GJV) [§]				
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	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
% pacientu, kam asinīs ir < 50 HIV RNS kopiju/ml (95 % TI)				
Visi pacienti [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Sākotnējais rādītājs [‡]				
HIV RNS	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
> 100 000 kopiju/ml				
≤ 100 000	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
kopiju/ml				
CD4 šūnu skaits	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
≤ 50 šūnu/mm ³				
> 50–	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
≤ 200 šūnu/mm ³				
> 200 šūnu/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Jutības vērtējums (GJV) [§]				
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	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Vidējās CD4 šūnu skaita pārmaiņas, šūnas/mm³ (95 % TI)				
Visi pacienti [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Sākotnējais rādītājs [‡]				
HIV RNS	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
> 100 000 kopiju/ml				
≤ 100 000	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
kopiju/ml				

Apvienotie pētījumu BENCHMRK 1 un 2 rezultāti	Pēc 48 nedēļām		Pēc 96 nedēļām	
	Raltegravīrs pa 400 mg divreiz dienā + OFT (n = 462)	Placebo + OFT (n = 237)	Raltegravīrs pa 400 mg divreiz dienā + OFT (n = 462)	Placebo + OFT (n = 237)
CD4 šūnu skaits	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
≤ 50 šūnu/mm ³				
> 50–	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
≤ 200 šūnu/mm ³				
> 200 šūnu/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Jutības vērtējums (GJV) [§]				
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	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	68 (57, 79)

† Attiecībā uz pacientiem, kuri nepabeidza dalību, pastāv pieņēmums par neveiksmi: pacienti, kuru ārstēšana tika nekšlaicīgi pārtraukta, vēlāk tika uzskatīti par nesekmīgi ārstētiem. Ir aprakstīta pacientu procentuālā daļa atbilstoši 95 % ticamības intervālā (TI).

* Prognostisko faktoru analīzei viroloģiskās neveiksmes tika attiecinātas uz to pacientu procentuālo daļu, kuriem asinīs bija < 400–50 kopiju/ml. Aprēķinot vidējās CD4 šūnu skaita pārmaiņas, viroloģiskās neveiksmes tika attiecinātas pret sākotnējiem datiem.

§ Genotipa jutības vērtējums (GJV) ir definēts kā kopējais optimizētai fona terapijai (OFT) paredzēto ART skaits, pret kuriem pacienta vīrusu izolāts ir genotipiski jutīgs, pamatojoties uz genotipa rezistences analīzes rezultātiem. Enfuvirtīda lietošana OFT enfuvirtīdu vēl nesaņēmušiem pacientiem tika uzskatīta par viena aktīva līdzekļa izmantošanu OFT. Tāpat darunavīra lietošana OFT darunavīru vēl nesaņēmušiem pacientiem tika uzskatīta par viena aktīva līdzekļa izmantošanu OFT.

Raltegravīra lietošana ļāva sasniegt viroloģisku atbildreakciju (izmantojot pieeju “nepabeigta ārstēšana = nesekmīga ārstēšana”) – 16., 48. un 96. nedēļā attiecīgi 61,7, 62,1 un 57,0 % pacientu asinīs bija < 50 HIV RNS kopiju/ml. Dažiem pacientiem laikā starp 16. un 96. nedēļu tika novērota vīrusu slodzes palielināšanās pēc sākotnējās tās samazināšanās (“rikošeta efekts”). Ar neveiksmi saistītie faktori ir liela sākotnējā vīrusu slodze un OFT, kam netiek izmantots vismaz viens spēcīgs aktīvs līdzeklis.

Citu zāļu nomaiņa pret raltegravīru

Pētījumā SWITCHMRK 1 un 2 (protokols Nr. 032 un 033) tika vērtēti pacienti ar HIV infekciju, kuri saņēma nomācošu terapiju (atlasot laikā HIV RNS skaits < 50 kopiju/ml, > 3 mēnešus izmantota stabila terapijas shēma) ar 400 mg lielām lopinavīra devām kopā ar divām ritonavīra 50 mg tabletēm divas reizes dienā un vismaz diviem nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem. Šie pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti turpmākai lopinavīra lietošanai kopā ar divām ritonavīra tabletēm divas reizes dienā (attiecīgi 174 un 178 pacienti) vai lopinavīra un ritonavīra aizstāšanai ar 400 mg lielu raltegravīra devu lietošanu divas reizes dienā (attiecīgi 174 un 176 pacienti). Pacienti, kam anamnēzē bija viroloģiska neveiksme, netika izslēgti, un agrāk izmantoto pretretrovīrusu līdzekļu skaits nebija ierobežots.

Šie pētījumi pēc primārās efektivitātes analīzes 24. nedēļā tika pārtraukti, jo neizdevās pierādīt, ka raltegravīrs ir vismaz tikpat iedarbīgs kā lopinavīrs kopā ar ritonavīru. Abos pētījumos 24. nedēļā HIV RNS nomākums līdz < 50 kopijām/ml tika novērots 84,4 % raltegravīra grupas pacientu pret 90,0 % lopinavīra + ritonavīra grupas pacientu (izmantojot pieeju “nepabeigta ārstēšana = nesekmīga ārstēšana”). Informāciju par nepieciešamību kopā ar raltegravīru lietot citu aktīvu līdzekli skatīt 4.4. apakšpunktā.

Iepriekš neārstēti pieauguši pacienti

Randomizētā dubultmaskētā ar aktīvo vielu kontrolētā daudzcentru pētījumā STARTMRK ir novērtēta divas reizes dienā lietotu 400 mg lielu raltegravīra devu drošums un pretretrovīrusu aktivitāte salīdzinājumā ar gulētiešanas laikā lietotu 600 mg lielu efavirenza devu lietošanu, tos lietojot kombinācijā ar emtricitabīnu un tenofovīru, ārstējot iepriekš neārstētus pacientus ar HIV infekciju, kuru asinīs ir > 5000 HIV RNS kopiju/ml. Randomizētie pacienti tika iedalīti atkarībā no HIV RNS līmeņa ($\leq 50\,000$ kopiju/ml un $> 50\,000$ kopiju/ml) un B vai C hepatīta statusa (pozitīva vai negatīva).

Grupās, kas divas reizes dienā saņēma pa 400 mg raltegravīra vai 600 mg efavirenza pirms gulētiešanas, pacientu demogrāfiskie parametri (vecums, dzimums un rases piederība) un sākotnējais raksturojums bija līdzīgs.

Pēc 48 un 240 nedēļām iegūto rezultātu analīze

Saistībā ar primāro efektivitāti raksturojošo rezultātu pacientu daļa, kam līdz 48. nedēļai tika sasniegts HIV RNS līmenis < 50 kopiju/ml, raltegravīra grupā bija 241 no 280 (86,1 %), un efavirenza grupā šī daļa bija 230 no 281 (81,9 %). Raltegravīra un efavirenza terapeitiskās efektivitātes atšķirība bija 4,2 % (atbilstošajā 95 % TI $-1,9$ – $10,3$), un tas nozīmē, ka raltegravīrs nav mazāk efektīvs par efavirensu (iedarbīguma līdzvērtības p vērtība ir $< 0,001$). 240. nedēļā raltegravīra un efavirenza terapeitiskās efektivitātes atšķirība bija 9,5 % (atbilstošajā 95 % TI $1,7$ – $17,3$). Pētījuma STARTMRK 48. un 240. nedēļā iegūtie rezultāti par pacientiem, kas lietoja ieteicamo raltegravīra devu – 400 mg divas reizes dienā, ir parādīti 3. tabulā.

3. tabula.
48. un 240. nedēļā iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

Pētījums STARTMRK	Pēc 48 nedēļām		Pēc 240 nedēļām	
Parametri	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (n = 280)	Efavirens 600 mg pirms gulētiešanas (n = 282)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (n = 281)	Efavirens 600 mg pirms gulētiešanas (n = 282)
% pacientu, kam asinīs ir < 50 HIV RNS kopiju/ml (95 % TI)				
Visi pacienti [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Sākotnējais rādītājs [‡]				
HIV RNS $> 100\,000$ kopiju/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
$\leq 100\,000$ kopiju/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4 šūnu skaits ≤ 50 šūnu/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	58 (37, 77)	77 (58, 90)
50 – < 200 šūnu/mm ³	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
> 200 šūnu/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Vīrusa B apakštīpa celmi	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Ne B apakštīpa celmi	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Vidējās CD4 šūnu skaita pārmaiņas, šūnas/mm ³ (95 % TI)				
Visi pacienti [†]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Sākotnējais raksturojums [‡]				
HIV RNS $> 100\,000$ kopiju/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)

Pētījums STARTMRK		Pēc 48 nedēļām		Pēc 240 nedēļām	
Parametri		Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (n = 281)	Efavirenz 600 mg pirms gulētiešanas (n = 282)	Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (n = 281)	Efavirenz 600 mg pirms gulētiešanas (n = 282)
	≤ 100 000 kopiju/ml	180 (160, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
	CD4 šūnu skaits ≤ 50 šūnu/mm ³	170 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
	> 50–	193 (169, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
	≤ 200 šūnu/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 356)
	> 200 šūnu/mm ³	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	302 (272, 333)
	Vīrusa B apakštipa celmi	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	321 (260, 398)
	Ne B apakštipa celmi				

† Attiecībā uz pacientiem, kuri nepabeidza dalību, pastāv pieņēmums par neveiksmi: pacienti, kuri ārstēšana tika priekšlaicīgi pārtraukta, vēlāk tika uzskatīti par nesekmīgi ārstētiem. Ir aprakstīta pacientu procentuālā daļa, atbilstoši šajā 95 % ticamības intervālā (TI).

* Prognostisko faktoru analīzei viroloģiskās neveiksmes tika attiecinātas uz to pacientu procentuālo daļu, kuriem asinīs bija < 50–400 kopiju/ml. Aprēķinot vidējās CD4 šūnu skaita pārmaiņas, viroloģiskās neveiksmes tika attiecinātas pret sākotnējiem datiem.

Piebildes: analīze balstīta uz visiem pieejamajiem datiem.
Raltegravīrs un efavirenz tika lietots kopā ar emtricitabīnu (+) tenofovīru.

Pediatriskā populācija

DUTREBIS nav ieteicams lietot bērniem līdz sešu gadu vecumam vai pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg, jo šajā pacientu populācijā devas jānosaka atkarībā no ķermeņa masas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

IMPAACT P1066 bija nemaskēts I/II fāzes daudzcentru pētījums, lai novērtētu raltegravīra farmakokinētiskās īpašības, drošumu, panesamību un efektivitāti bērniem ar HIV infekciju. Šajā pētījumā bija iekļauti 126 jau ārstēti 7–18 gadus veci bērni un pusaudži. Pacienti tika iedalīti pēc vecuma, vispirms iekļaujot pusaudžus un pēc tam arvien jaunākus bērnus. Pacienti 400 mg lielās devas saņēma vai nu tablešu formā (6–18 gadus vecie pacienti) vai košļājamo tablešu formā (2–11 gadus vecie pacienti). Raltegravīrs tika lietots kopā ar optimizētu fona terapiju.

Pirmajā stadijā, kuras laikā tika piemeklēta deva, tika intensīvi vērtēta farmakokinētika. Deva tika piemeklēta, ņemot vērā plašā sasniegto raltegravīra ekspozīciju un minimālo koncentrāciju, kas līdzīga tai, kas novērota pieaugušajiem, un pieņemamu īstermiņa drošumu. Kad bija piemeklēta deva, tika iekļauti papildus pacienti, lai novērtētu ilgtermiņa drošumu, panesamību un efektivitāti. 96 no 126 pacientiem saņēma ieteicamās raltegravīra devas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4. tabula.

Pētījuma IMPAACT P1066 dalībnieku sākotnējais raksturojums un tā 24. un 48. nedēļā iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti 2–18 gadus veciem pacientiem

Parametri	Galīgās devas populācija	
	n = 96	
Demogrāfiskie rādītāji		
Vecums (gadi), vidēji [diapazons]	13 [2–18]	
Vīriešu dzimums	49 %	
Rase		
Eiropieīdu	34 %	
Melnādaini	59 %	
Sākotnējais raksturojums		
HIV-1 RNS plazmā (log ₁₀ kopiju/ml), vidēji [diapazons]	4.3 [2,7–6]	
CD4 šūnu skaits (šūnas/mm ³), vidēji [diapazons]	481 [0–2361]	
CD4 šūnu % daudzums, vidēji [diapazons]	23.3 % [0–44]	
HIV-1 RNS > 100 000 kopiju/ml	8 %	
B vai C grupas HIV pēc SKC klasifikācijas	5 %	
Agrāk lietoto ART grupa		
NNRTI	75 %	
PI	83 %	
Atbildreakcija	24. nedēļā	48. nedēļā
Sasniegta sākotnējā HIV RNS līmeņa samazināšanās par ≥ 1 log ₁₀ vai līmenis < 400 kopiju/ml	72 %	79 %
Sasniegts HIV RNS līmenis < 50 kopiju/ml	54 %	57 %
Vidējās CD4+ šūnu skaita % pārmaiņas kopš pētījuma sākuma	119 šūnas/mm ³ (3.8 %)	156 šūnas/mm ³ (4.6 %)

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

DUTREBIS (150 mg lamivudīna/300 mg raltegravīra) fiksēto devu kombinācijas relatīvā biopieejamība tika vērtēta, to salīdzinot ar vienlaicīgu atsevišķo sastāvdaļu (150 mg lamivudīna un 400 mg raltegravīra) lietošanu 108 veseliem brīvprātīgajiem. Lamivudīns fiksētu devu kombinācijas tabletēs bija bioekvivalents atsevišķi iņemtam lamivudīnam. Raltegravīrs fiksētu devu kombinācijas tablešu formā nebija bioekvalents atsevišķi uz C12, tomēr, ņemot vērā FK un FD modelēšanas datus, klīniski nozīmīga raltegravīra iedarbības intensitātes atšķirība pēc fiksētu devu kombinācijas tablešu lietošanas salīdzinājumā ar atsevišķu raltegravīra lietošanu nav paredzama.

Uzsūkšanās

Pēc DUTREBIS lietošanas tukšā dūšā raltegravīra uzsūkšanās T_{max} ir aptuveni 1 stunda. Šis laiks ir nedaudz īsāks nekā raltegravīra poloksamēra formas gadījumā, kura T_{max} ir aptuveni 3 stundas. Tukšā dūšā DUTREBIS raltegravīra komponenta biopieejamība ir aptuveni 60 %. Tā ir lielāka nekā raltegravīra biopieejamība no raltegravīra poloksamēra formas, un tādēļ atšķiras raltegravīra deva. Pēc uzsūkšanās lamivudīna un raltegravīra izkliede, biotransformācija un eliminācija ir līdzīga tai, kas novērota pēc atbilstošo sastāvdaļu atsevišķas lietošanas, kā aprakstīts nākamajos apakšpunktos.

Lamivudīns labi uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta, un pieaugušajiem perorāli iņemta lamivudīna biopieejamība parasti ir 80–85 %. Pēc perorālas lietošanas vidējais laiks (t_{max}), līdz serumā tiek sasniegta maksimālā koncentrācija (C_{max}), ir aptuveni 1 stunda. Pamatojoties uz datiem, kas iegūti pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem, pēc lamivudīna terapeitisko devu (pa 150 mg divas reizes dienā) lietošanas līdzsvara stāvoklī tā vidējā (VK) C_{max} un C_{min} plazmā ir attiecīgi 1,2 µg/ml (24 %) un 0,09 µg/ml (27 %). Vidējais (VK) AUC pēc lietošanas ik pēc 12 stundām ir 4,7 µg•h/ml (18 %). Pēc 300 mg lielu terapeitisku devu lietošanas vienu reizi dienā vidējā (VK) līdzsvara stāvokļa C_{max} , C_{min} un AUC_{24h} ir attiecīgi 2,0 µg/ml (26 %), 0,04 µg/ml (34 %) un 8,9 µg•h/ml (21 %).

Lamivudīna lietošana vienlaikus ar zidovudīnu par 13 % palielina zidovudīna iedarbības intensitāti un par 28 % palielina tā maksimālo līmeni plazmā. Minētais netiek uzskatīts par nozīmīgu pacienta drošībai, tādēļ devas nav jāpielāgo.

Kā novērots ar veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizēju raltegravīra devu lietošanas tukšā dūšā, raltegravīra AUC un $C_{\max}$ palielinās proporcionāli 100–1600 mg lielām devām. Raltegravīra C_{12h} palielinās proporcionāli 100–800 mg lielām devām un palielinās nedaudz mazāk nekā proporcionāli 100–1600 mg lielām devām. Pacientu organismā proporcionalitāte devai nav noteikta.

Raltegravīru lietojot divas reizes dienā, ātri tiek sasniegts farmakokinētikas līdzsvara stāvoklis – tas notiek aptuveni pirmo divu lietošanas dienu laikā. AUC un $C_{\max}$ vai nu nepalielinās vai palielinās nedaudz, un ir pierādījumi tam, ka nedaudz palielinās C_{12h} .

Kopumā ir novērotas nozīmīgas raltegravīra farmakokinētikas atšķirības. Pētījumā BENCHMRK 1 un 2 novērotās C_{12h} variāciju koeficients jeb VK saistībā ar variācijām vienam pacientam ir 212 %, un VK saistībā ar variācijām dažādiem pacientiem ir 122 %. Pētījumā BENCHMRK novēroto variāciju iespējamais iemesls ir atšķirības, zāles lietojot kopā ar ēdienu vai vienlaikus ar citām zālēm. Kopumā DUTREBIS klīniskās farmakoloģijas pētījumu rezultāti rādīja līdzīgu aktīvo vielu iedarbības intensitāti salīdzinājumā ar atsevišķo sastāvdaļu – lamivudīna un raltegravīra – lietošanu. Tas attiecas arī uz līdzīgām raltegravīra C_{12h} un $C_{\max}$ variācijām. Abu atsevišķo sastāvdaļu – lamivudīna un raltegravīra – farmakokinētiskās īpašības, lietošanas īpašības populācijās un mijiedarbība ar citām zālēm ir attiecināma arī uz DUTREBIS.

Nemaskētā randomizētā krustotā vienas devas divu periodu pētījumā tika vērtēta lielu taukvielu daudzumu saturošas ēdienreizes ietekme uz DUTREBIS farmakokinētiku 20 veselu vīriešu un sieviešu organismā. Lietojot pēc ēšanas salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā tika novērotas līdzīgas AUC vērtības un nedaudz mazākas $C_{\max}$ vērtības (par 23 % mazākas raltegravīram un par 21 % mazākas lamivudīnam). Tika novērotas arī lielākas C_{12h} vērtības (par 20 % lielākas raltegravīram un par 53 % lielākas lamivudīnam). Šīs pārmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, tādēļ DUTREBIS var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

Izkliede

Pētījumos par intravenozu lamivudīna lietošanu novērotais vidējais izklijes tilpums bija 1,3 l/kg. Novērotais eliminācijas pusperiods ir 5–7 stundas. Lamivudīna vidējā sistēmiskā klīrensa ātrums ir aptuveni 0,32 l/h/kg, un eliminācija galvenokārt (70 %) notiek caur nierēm ar organisko katjonu transportsistēmas starpniecību.

Terapeitisko devu diapazonā lamivudīna farmakokinētika ir lineāra, un tas plazmā ierobežoti saistās ar galvenajiem albumīniem (*in vitro*). Veiktajos pētījumos ar seruma albumīniem saistījās < 16–36 % lamivudīna).

Ierobežoti dati norāda, ka lamivudīns iekļūst centrālajā nervu sistēmā un sasniedz muguras smadzeņu šķidrumu (MSS). Vidēja attiecība starp lamivudīna koncentrāciju MSS un serumā 2–4 stundas pēc lietošanas bija aptuveni 0,12. Patiesā iekļūšanas pakāpe vai tās saistība ar jebkādu klīnisko efektivitāti nav zināma.

2–10 µmol koncentrācijā aptuveni 83 % raltegravīra saistās ar cilvēka plazmas proteīniem. Raltegravīrs viegli šķērso žurku placentu, bet nozīmīgā daudzumā neiekļūst smadzenēs.

Divos pētījumos ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kas saņēma pa 400 mg raltegravīra divas reizes dienā, tas viegli tika konstatēts muguras smadzeņu šķidrumā. Pirmajā pētījumā (n = 18) vidējā koncentrācija muguras smadzeņu šķidrumā bija 5,8 % (1–53,5 %) no atbilstošās koncentrācija plazmā. Otrajā pētījumā (n = 16) vidējā koncentrācija muguras smadzeņu šķidrumā bija 3 % (1–61 %) no atbilstošās koncentrācija plazmā. Šī vidējā daļa ir aptuveni 3–6 reizes mazāka nekā brīvā raltegravīra frakcija plazmā.

Biotransformācija un eliminācija

Aktīvajai vielai intracelulārajam lamivudīna trifosfātam ir raksturīgs ilgāks terminālais eliminācijas pusperiods (16–19 stundas) nekā plazmā esošajam lamivudīna trifosfātam (5–7 stundas).

Lamivudīns neizmainītā formā galvenokārt tiek izvadīts caur nierēm. Iespējamība, ka lamivudīns metaboliski mijiedarbosies ar citām zālēm, ir maza, jo aknās metabolizētais daudzums ir mazs (5–10), un viela maz saistās ar plazmas proteīniem.

Pētījumos ar pacientiem, kam ir nieru darbības traucējumi, ir novērots, ka tie ietekmē lamivudīna elimināciju. DUTREBIS nav atļauts lietot pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar kotrimoksazola sastāvdaļu trimetoprimu par 40 % palielina terapeitiskās devās lietota lamivudīna iedarbības intensitāti. Ja pacientam nav vienlaicīgu nieru darbības traucējumu, lamivudīna deva nav jāmaina (skatīt 4.5. un 4.2. apakšpunktu). Kotrimoksazola un lamivudīna vienlaicīga lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir rūpīgi jāizvērtē.

Raltegravīra šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 9 stundas ar īsāku u-fāzes eliminācijas pusperiodu (~ 1 stunda), uz ko attiecas lielākā daļa AUC. Pēc perorālas radioaktīvi iezīmēta raltegravīra lietošanas ar izkārnījumiem un urīnu tiek izvadīti attiecīgi 51 un 22 % devas. Izkārnījumos bija konstatējams tikai raltegravīrs, kura lielākā daļa, domājams, bija radies kopā ar žulti izvadītā raltegravīra glikuronīda hidrolīzes ceļā, kā novērots preklīniskajos pētījumos izmantotajām dzīvnieku sugām. Urīnā ir konstatētas divas vielas, proti, raltegravīrs un tā glikuronīds, un uz tiem attiecas aptuveni 9 un 23 % devas. Galvenā cirkulējošā viela bija raltegravīrs, uz ko attiecas aptuveni 70 % visas radioaktivitātes. Pārējais plazmā konstatētās radioaktivitātes daudzums attiecās uz raltegravīra glikuronīdu. Pētījumos, kuros tika izmantoti selektīvi izoformu inhibitori un UDF glikuronoziltransferāzes, kuru ekspresiju nodrošina kDNS, ir novērots, ka UGT1A1 ir galvenais raltegravīra glikuronīda veidošanās procesā iesaistītais enzīms. Tādējādi iegutie dati norāda, ka cilvēka organismā galvenais raltegravīra klīrensa mehānisms UGT1A1 mediatā glikuronizēšanās.

UGT1A1 polimorfisms

Salīdzinot 30 pacientus ar *28/*28 genotipu, kuri bija saņēmuši raltegravīru, ar 27 pacientiem, kam bija genotips bez mutācijām, AUC un C_{12h} vidējā procentiskā attiecība (90 % TI) bija attiecīgi 1,41 (0,96–2,09) un 1,91 (1,43–2,55). Devas pielāgošana pacientiem ar ģenētiska polimorfisma dēļ samazinātu UGT1A1 aktivitāti netiek uzskatīta par nepieciešamu.

Īpašas populācijas

Pediatriskā populācija

DUTREBIS farmakokinētika pediatriskajā populācijā klīniski nav pētīta. DUTREBIS nav atļauts lietot bērniem līdz sešu gadu vecumam vai pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg, jo šajā pacientu populācijā devas jānosaka atkarībā no ķermeņa masas.

DUTREBIS komponenta lamivudīna lietošanas shēma pediatriskajā populācijā ir tāda pati kā atsevišķā komponenta (LAPVIR) lietošanas shēma.

Ir novērots, ka DUTREBIS komponents raltegravīrs (300 mg raltegravīra) fiksētu devu kombinācijas sastāvā nav bioekvivalents attiecīgi C₁₂, tomēr, ņemot vērā FK un FD modelēšanas datus nav gaidāma klīniski nozīmīga raltegravīra iedarbība. Pamatojoties uz modelēšanas un simulācijas datiem par raltegravīra lietošanu pieaugušajiem, DUTREBIS sastāvā esošā raltegravīra farmakokinētika bērnu organismā tika projicēta tā, lai panāktu iedarbības intensitāti, kas pieaugušajiem jau ir bijusi atzīta par drošu un efektīvu.

DUTREBIS farmakokinētika bērniem līdz 6 gadu vecumam nav izpētīta.

Gados vecāki pacienti

DUTREBIS deva nav jāpielāgo atkarībā no pacienta vecuma. Lamivudīna farmakokinētika pēc tā lietošanas pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, nav pētīta, tomēr nav novērots, ka vecums klīniski nozīmīgi ietekmētu raltegravīra farmakokinētiku pētītā vecuma (19–71 gadu veco) pacientu organismā. Turklāt daži (astoņi) pacienti bija vecāki par 65 gadiem.

Dzimums, rases piederība un KMI

Pamatojoties uz dzimumu, rases piederību vai KMI, DUTREBIS deva nav jāpielāgo. Pieaugušiem pacientiem klīniski nozīmīgas no dzimuma, rases piederības vai ķermeņa masas indeksa jeb KMI atkarīgas raltegravīra farmakokinētikas atšķirības nav novērotas.

Nieru darbības traucējumi

DUTREBIS lietošana pacientiem ar nieru mazspēju nav pētīta. Ieteikumus pamato pieejamie dati par DUTREBIS atsevišķo sastāvdaļu lietošanu. DUTREBIS nevajadzētu lietot pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min. Pacientiem, kam ir lielāka nieru darbības pasliktināšanās iespējamība, jākontrolē nieru darbība. Ja kreatinīna klīrenss pazeminās līdz < 50 ml/min, DUTREBIS vietā jāsāk izmantot tā atsevišķo sastāvdaļu (lamivudīna un raltegravīra) lietošanas shēmu. Norādījumus par DUTREBIS atsevišķo sastāvdaļu devām skatīt to zāļu aprakstos. Tā kā ar dialīzes palīdzību izvadāmā DUTREBIS daudzums nav zināms, no tā lietošanas pirms dialīzes procedūras ir jāizvairās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lamivudīna farmakokinētiskās īpašības ir noteiktas nelielā ar HIV-1 inficētu pieaugušo pacientu grupā, kam bija nieru darbības traucējumi.

Nieru darbības pasliktināšanās (kreatinīna klīrensa izteiksmē) palielināja iedarbības intensitāti (AUC_{∞}) un C_{max} , kā arī pagarināja eliminācijas pusperiodu. Perorāli lietota lamivudīna sīrietamais kopējais klīrenss (Cl/F) samazinājās atkarībā no kreatinīna klīrensa samazināšanās. Nieru funkcijai nav raksturīga nozīmīga ietekme uz T_{max} .

Saistībā ar neizmainīta raltegravīra elimināciju klīrenss caur nierēm ir maznozīmīgs. Ir veikts raltegravīra farmakokinētikas pētījums, iesaistot pieaugušus pacientus ar smagu nieru mazspēju. Turklāt nieru mazspēja ir vērtēta saistībā ar kopējo farmakokinētikas analīzi. Pacientiem ar smagu nieru mazspēju salīdzinājumā ar veselām personām nav novērotas klīniski nozīmīgas raltegravīra farmakokinētikas atšķirības.

Aknu darbības traucējumi

DUTREBIS lietošana pacientiem ar aknu nepietiekamību nav pētīta. Ieteikumus pamato pieejamie dati par DUTREBIS atsevišķo sastāvdaļu lietošanu. Pacientiem ar vieglu vai mērenu aknu mazspēju DUTREBIS deva nav jāpielāgo.

Ir noteiktas lamivudīna farmakokinētiskās īpašības pieaugušiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Aknu darbības pasliktināšanās neietekmē farmakokinētikas parametrus, tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem lamivudīna deva nav jāpielāgo. Lamivudīna drošums un efektivitāte nekomplicēta aknu slimības klātbūtnē nav noteikta.

Raltegravīra eliminācija galvenokārt notiek, tam glikuronizējoties aknās. Pieaugušiem pacientiem ar mērenu aknu mazspēju salīdzinājumā ar veselām personām nav novērotas klīniski nozīmīgas raltegravīra farmakokinētikas atšķirības. Smagas aknu mazspējas ietekme uz raltegravīra farmakokinētiku nav pētīta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētika grūtnieču organismā

Pēc lamivudīna perorālas lietošanas grūtniecības vēlinājās stadijās tā farmakokinētika bija līdzīga tai, kas novērota sievietēm, kuras nav grūtnieces.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

DUTREBIS pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Tālāk minētos datus pamato dažādos pētījumos izdarītie novērojumu rezultāti pēc DUTREBIS atsevišķo sastāvdaļu lamivudīna un raltegravīra lietošanas.

Ar dzīvniekiem veikto toksicitātes pētījumu laikā lielu lamivudīna devu ievadīšana nebija saistīta ar toksisku ietekmi ne uz vienu galveno orgānu. Pēc vislielāko devu lietošanas tika novērota neliela

ietekme uz aknu un nieru darbību raksturojošajiem rādītājiem, un dažkārt tika novērota vienlaicīga aknu masas samazināšanās. Novērotās klīniski nozīmīgās parādības bija eritrocītu skaita samazināšanās un neitropēnija.

Ir veikti neklīniski toksikoloģiski pētījumi ar pelēm, žurkām, suņiem un trušiem, arī standartpētījumi par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, toksisku ietekmi uz attīstību un juvenilo toksicitāti. Ietekme pēc iedarbības, kuras intensitāte ir ievērojami lielāka par klīniskās iedarbības intensitāti, nenorāda uz īpašu risku cilvēkam.

Mutagenitāte

Lamivudīns nebija mutagēns testos ar baktērijām, bet tāpat kā daudzi nukleozīdu analogi uzrādīja aktivitāti *in vitro* veiktos citoģenētiskajos un peļu limfomas testos. Lamivudīns nebija genotoksisks *in vivo*, lietojot devas, pēc kurām aktīvās vielas koncentrācija plazmā 40–50 reizes pārsniedza klīniskajā praksē paredzamo koncentrāciju. Tā kā *in vitro* novēroto lamivudīna mutagēno aktivitāti nav izdevies apstiprināt pārbaudēs *in vivo*, ir secināts, ka lamivudīns ārstējamajiem pacientiem neada genotoksisku apdraudējumu.

Ar pērtiķiem ir veikts transplacentāras genotoksicitātes pētījums, lai zidovudīna lietošanu monoterapijas veidā salīdzinātu ar tā lietošanu kombinācijā ar lamivudīnu, iznākot cilvēkam paredzētu iedarbības intensitāti. Pētījuma laikā tika novērots, ka auglim, kas *in utero* bijis pakļauts kombinācijas iedarbībai, vairākos orgānos ilgāk bija paaugstināts DNS iekļūtu nukleozīdu analogu līmenis, un salīdzinājumā ar zidovudīna lietošanu monoterapijas veidā tika novērota izteiktāka telomēru saīsināšanās. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav zināma.

Ar raltegravīru *in vitro* veiktajos mikrobu mutagēnēzes (Eimsa) un DNS bojājumu sārmainās skalošanas testos, kā arī *in vitro* un *in vivo* veiktajos hromosomu aberācijas testos mutagenitāte vai genotoksicitāte nav novērota.

Kancerogenitāte

Ilgstošos ar žurkām un pelēm veiktos lamivudīna kancerogenitātes pētījumos iegūtie rezultāti nenorāda ne uz kādu cilvēkam nozīmīgu kancerogenitāti.

Ar pelēm veiktā raltegravīra kancerogenitātes pētījumā nav novērota nekāda iespējama kancerogenitāte. Lietojot vislielākās dienas devas (400 mg/kg dzīvnieku mātītēm un 250 mg/kg dzīvnieku tēviņiem), sistēmiskās iedarbības intensitāte bija līdzīga tai, kas novērota pēc klīniskajām devām – pa 400 mg divas reizes dienā. Pēc 300 un 600 mg/kg lielu dienas devu žurku mātītēm un 300 mg/kg dienas devu tēviņiem lietošanas ir novēroti deguna un deguna-rīkles audzēji (plakanšūnu karcinomas). Šādas jaunveidojumus var izraisīt lokāla aktīvās vielas nogulsšanās un/vai tās aspirācija uz deguna un deguna-rīkles gļotādas, preparātu ievadot pa perorālu zondi, un tai sekojošs hronisks kairinājums un iekaisums. Šķiet, ka šai parādībai saistībā ar paredzēto klīnisko lietošanas veidu ir ierobežota nozīme. NOAEL līmenī sistēmiskās iedarbības intensitāte bija līdzīga tai, ko izraisa klīniskajā praksē izmantotajā deva – pa 400 mg divas reizes dienā. Genotoksicitātes standartpētījumu rezultāti, vērtējot mutagenitāti un klastogenitāti, bija negatīvi.

Toksiska ietekme uz attīstību

Žurku un trušu attīstības pētījumos raltegravīrs nebija teratogēns. Žurku mātītēm pēc raltegravīra iedarbības, kura intensitāte bija aptuveni 4,4 reizes lielāka par iedarbības intensitāti cilvēka organismā, lietojot pa 400 mg raltegravīra divas reizes dienā (vērtējot pēc AUC_{0–24h}), dzimušajiem mazuliem nedaudz palielinājās lieko ribu sastopamība. Pēc raltegravīra iedarbības, kas bija 3,4 reizes lielāka par iedarbības intensitāti cilvēka organismā, lietojot pa 400 mg raltegravīra divas reizes dienā (vērtējot pēc AUC_{0–24h}), ietekme uz attīstību netika novērota (skatīt 4.6. apakšpunktu). Līdzīgas parādības trušiem nav novērotas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Hipromeloze 2910

Kroskarmelozes nātrija sāls

Laktozes monohidrāts

Koloidāls silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Mikrokristāliska celuloze

Apvalks

Hipromeloze

Laktozes monohidrāts

Triacetīns

Dzeltenais dzelzs oksīds

Indigokarmīna (E132) alumīnija laka

Titāna dioksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc šo zāļu iepakojuma pirmās atvēršanas tā uzglabāšanas laiks ir 30 dienas, uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, šārt no mitruma.

Šo zāļu uzglabāšanas apstākļus pēc iepakojuma pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar bērniem neatveramu vāciņu (ABPE) un noplēšamu aizsargfoliju.

Iepakojuma lielums: vienā pudelītē ir 60 tablešu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Sharp & Dohme Limited

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/995/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAP SĒRIĒS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma* sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 17.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĒJĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ ir atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
Kārbiņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DUTREBIS 150 mg /300 mg apvalkotās tabletes
lamivudine/raltegravir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg lamivudīna un 300 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/15/995/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

DUTREBIS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudelītes etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DUTREBIS 150 mg /300 mg apvalkotās tabletes
lamivudine/raltegravir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg lamivudīna un 300 mg raltegravīra (kālija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

MSD + logo

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/995/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

DUTREBIS 150 mg/300 mg apvalkotās tabletes *lamivudīne/raltegravīr*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

Ja Jūsu bērns lieto DUTREBIS, lūdzu, kopā ar savu bērnu rūpīgi izlasiet šo informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir DUTREBIS un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms DUTREBIS lietošanas
3. Kā lietot DUTREBIS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt DUTREBIS
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir DUTREBIS un kādam nolūkam to lieto

Kas ir DUTREBIS

DUTREBIS ir pretretrovīrusu līdzeklis, kas tiek izmantots cilvēka imūndeficīta vīrusa jeb HIV infekcijas ārstēšanai. Tas satur aktīvās vielas lamivudīnu un raltegravīru:

- lamivudīns pieder pie zāļu grupas, kas tiek saukta par nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI);
- raltegravīrs pieder pie zāļu grupas, kas tiek saukta par HIV integrāzes ķēdes pārneses inhibitoriem.

Kādam nolūkam tiek lietots DUTREBIS

DUTREBIS tiek lietots HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai. HIV vīruss izraisa iegūtā imūndeficīta sindromu (AIDS).

DUTREBIS kombinācijā ar citām zālēm tiek lietots, lai ārstētu ar HIV inficētus pieaugušos, pusaudžus un bērnus no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 30 kg. Ārsts DUTREBIS ir nozīmējis, lai palīdzētu kontrolēt Jūsu HIV infekciju.

Kā DUTREBIS iedarbojas

Lietojot kopā ar citām zālēm, DUTREBIS var:

- samazināt HIV vīrusu skaitu Jūsu asinīs (tā tiek saukta par “vīrusu slodzi”);
- palielināt CD4 šūnu skaitu (baltie asinsķermenīši, kam ir svarīga loma imūnsistēmas veselības saglabāšanā un cīņā ar infekcijām).

Asinīs HIV vīrusu skaita samazināšana var uzlabot Jūsu imūnsistēmas darbību. Tas nozīmē, ka Jūsu organisms varēs sekmīgāk cīnīties pret infekcijām.

DUTREBIS arī palīdz pārtraukt tā saukta enzīma “HIV integrāzes” veidošanos. Šis enzīms ir nepieciešams HIV vīrusu skaita palielināšanai.

DUTREBIS neizārstē HIV infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms DUTREBIS lietošanas

Nelietojiet DUTREBIS šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret lamivudīnu, raltegravīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja Jums ir kādas šaubas, pirms DUTREBIS lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Atcerieties, ka DUTREBIS neizārstē HIV infekciju.

Tas nozīmē, ka Jūs joprojām varat iegūt infekcijas vai slimības, kas saistītas ar HIV, ja nelietosiet DUTREBIS saskaņā ar sava ārsta norādījumiem.

Pirms DUTREBIS lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums:

- agrāk ir bijusi depresija vai psihiska slimība. Dažiem raltegravīru (vienu no DUTREBIS sastāvdaļām) lietojušiem pacientiem ir bijusi depresija, tostarp domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumi, īpaši pacientiem, kam jau ir bijusi depresija vai psihiska slimība;
- ir nieru darbības traucējumi – Jūsu ārsts var nolemt mainīt devu, lietojot DUTREBIS sastāvdaļas atsevišķi;
- ir bijušas aknu problēmas, tai skaitā B vai C hepatīts. Pirms lemt vai varat lietot šīs zāles, ārsts var novērtēt Jūsu aknu slimības smaguma pakāpi. Nepārtrauciet DUTREBIS lietošanu, ja to nav ieteicis Jūsu ārsts.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums vai neesat pārliecināts, pirms DUTREBIS lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

HIV infekcijas nodošanas citiem

HIV infekcija izplatās, saskaroties ar HIV inficētas personas asinīm vai stājoties dzimumattiecībās ar šādu personu. Šo zāļu lietošanas laikā Jūs joprojām varat nodot HIV infekciju citiem, lai gan efektīva ārstēšana samazina risku. Konsultējieties ar savu ārstu par piesardzības pasākumiem, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Piesardzība saistībā ar blakusparādībām

DUTREBIS var izraisīt dažas blakusparādības, par kurām Jums jākonsultējas ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Sīkāku informāciju par blakusparādībām skatīt 4. punktā.

Ādas problēmas

Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums rodas izsitumi. Dažiem raltegravīru (vienu no DUTREBIS sastāvdaļām) lietojušiem pacientiem ir bijušas smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas un alerģiskas reakcijas.

Problēmas ar muskuļiem

Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums ir neskaidras iekšmes muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas simptomus, kā piemēram:

- drudzi un/vai sliktu pašsajūtu.

Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistisku infekciju slimības vēsturē drīz pēc HIV ārstēšanas uzsākšanas var parādīties agrāk bijušās infekcijas izraisīta iekaisuma pazīmes un simptomi. Tiek uzskatīts, ka šos simptomus izraisa organisma imūnreakcijas uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties pret iespējamām infekcijām, kam nav redzamu simptomu.

Papildus oportūnistiskām infekcijām pēc HIV infekcijas ārstēšanai paredzētu zāļu lietošanas sākšanas ir iespējami arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnsistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūnie traucējumi ir iespējami daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir jebkuri infekcijas simptomi vai citi simptomi, piemēram:

- muskuļu vājums, vājums, kas sākas kājās un rokās un izplatās uz rumpja daļu, sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte.

Laktacidoze

Dažiem pacientiem DUTREBIS vai līdzīgu zāļu lietošanas laikā ir iespējama blakusparādība, kas tiek saukta par “laktacidozi” un aknu tūska. Laktacidozi izraisa pienskābes uzkrāšanās organismā. Tā ir reta parādība (iespējama ne vairāk kā vienam no katriem 1000 cilvēkiem), un, ja tā vispār rodas, tas notiek pēc dažus mēnešus ilgas ārstēšanas. Laktacidoze var būt bīstama dzīvībai un izraisīt iekšējo orgānu mazspēju.

- Laktacidoze vairāk ir iespējama personām ar aknu darbības traucējumiem vai izteiktu lieko svaru, īpaši sievietēm.

Ārstēšanas laikā ārsts Jūs kontrolēs attiecībā uz laktacidozes pazīmēm.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums ir kāda no tālāk minētajām laktacidozes pazīmēm vai jebkuri citi satraucoši simptomi:

- dzīļa, strauja vai apgrūtināta elpošana, miegainības sajūta, roku vai kāju neapmierīgums vai vājums, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā.

Kaulu problēmas

Dažiem pacientiem HIV ārstēšanai paredzētu pretretrovīrusu līdzekļu kombināciju lietošanas laikā var attīstīties kaulu slimība, kas tiek saukta par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Tās iespējamība var būt lielāka pēc ilgstošas HIV ārstēšanas, izteiktākiem imūnsistēmas darbības traucējumiem un pacientiem ar lieko ķermeņa masu, kā arī tad, ja tiek lietoti alkoholiskie dzērieni vai citas zāles, kas tiek sauktas par kortikosteroīdiem.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kāda no tālāk minētajām osteonekrozes pazīmēm:

- locītavu stīvums vai sāpes (īpaši gūžu, ceļu un plecu), un kustību traucējumi.

Ķermeņa formas pārmaiņas

Ja novērojat ķermeņa formas pārmaiņas, konsultējieties ar savu ārstu. Pretretrovīrusu zāļu lietotāji var pamanīt sava ķermeņa formas pārmaiņas. Tās izraisa taukaudu sadalījuma pārmaiņas:

- kājas, rokas un seja var zaudēt taukaudus, ap vēderu, krūtīm vai iekšējiem orgāniem var uzkrāties papildu taukaudi, un uz kakla var rasties taukaudu pūns (dažkārt tas tiek saukts par “vērša kupri”). Šo pārmaiņu iemesls nav zināms. Tāpat nav zināms, vai tām ir ilgtermiņa sekas.

Dažiem cilvēkiem DUTREBIS vai citu pretretrovīrusu zāļu lietošanas laikā ir iespējamās citas, ar asinsanalīžu palīdzību atklājamas parādības:

- paaugstināts pienskābes līmenis asinīs, kas dažos gadījumos var izraisīt laktacidozi, paaugstināts cukura un taukvielu (triglicerīdu un holesterīna) līmenis asinīs un insulīna rezistence (tādēļ tad, ja Jums ir diabēts, var būt jāmaina insulīna deva asinīs esošā cukura līmeņa kontrolei).

Bērni un pusaudži

DUTREBIS nav paredzēts lietošanai bērniem līdz sešu gadu vecumam.

Citas zāles un DUTREBIS

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams tādēļ, ka DUTREBIS var mijiedarboties ar citām zālēm.

DUTREBIS nav atļauts lietot vienlaikus ar tālāk minētajām zālēm. Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot:

- lamivudīnu saturošas zāles – tiek lietotas HIV vai B hepatīta ārstēšanai;
- raltegravīru vai emtricitabīnu saturošas zāles – tiek lietotas HIV ārstēšanai;
- lielas kotrimoksazola devas – tiek lietotas infekciju ārstēšanai;
- trimetoprimis – tiek lietots infekciju ārstēšanai;
- interferonus kopā ar ribavirīnu vai bez tā – tiek lietots hepatīta ārstēšanai;
- kladribīnu – tiek lietots matšūnu leikozes ārstēšanai;

- alumīniju un/vai magniju saturošus antacīdus līdzekļus – tiek lietoti pret dedzināšanu kuņģī; Konsultējieties ar savu ārstu par to, kuras zāles varat lietot.
- rifampicīnu – tiek lietots dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai. Rifampicīns asinīs var pazemināt raltegravīra (vienas DUTREBIS sastāvdaļas) līmeni. Ja lietojat rifampicīnu, ārsts var lemt, vai mainīt devu, DUTREBIS sastāvā esošās zāles lietojot atsevišķi.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Grūtniecības laikā DUTREBIS nav ieteicams.
- Ar HIV inficētām sievietēm nav atļauts savus zīdaiņus barot ar krūti, jo viņi ar mātes pienu var saņemt HIV infekciju. Konsultējieties ar savu ārstu par vislabāko bērna barošanas veidu.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar riteni vai neapkalpojiēt mehānismus, ja pēc šo zāļu lietošanas jūtaties apreibis.

DUTREBIS apvalkotās tabletes satur laktozi

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot DUTREBIS

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. DUTREBIS jālieto kombinācijā ar citām zālēm pret HIV.

Cik daudz lietot

Pieaugušie, bērni un pusaudži

Ieteicamā deva ir pa vienai tabletei divas reizes dienā.

Šo zāļu lietošana

- Tablete jānorij vesela (nesasmalcinot un nesakošļājot).
- Šīs zāles var lietot kopā ar uzturu un dzērienu vai bez tā.

Ja esat lietojis DUTREBIS vairāk nekā noteikts

Nepārsniedziet ārstā ieteikto tablešu daudzumu. Ja esat ieņēmis pārāk daudz tablešu, sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot DUTREBIS

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, izdariet to, tiklīdz par to atceraties. Ja par to atceraties sešu stundu laikā, nekavējoties jāieņem tablete. Ja par to atceraties vēlāk nekā pēc sešām stundām, izlaidiet devu un nākamās devas ieņemiet kā parasti.

Ja pārtraucat lietot DUTREBIS

Ir svarīgi lietot DUTREBIS tieši tā, kā ārsts teicis. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, jo:

- ir ļoti svarīgi lietot visas nozīmētās HIV zāles, un darīt to atbilstošajā diennakts laikā.. Tas var palīdzēt zālēm labāk iedarboties. Tas arī samazinās iespējamību, ka Jūsu zāles vairs nebūs spējīgas cīnīties pret HIV (šī parādība tiek saukta arī par “rezistenci pret zālēm”);
- ja atlicis maz DUTREBIS tablešu, dodieties pie ārsta vai uz aptieku. Ir ļoti būtiski, ka Jūs nepalikāt bez zālēm, pat īsu laika periodu. Arī īsā zāļu pārtraukšanas periodā vīrusa daudzums

asinīs var pieaugt. Tas var nozīmēt, ka HIV vīruss sāk izstrādāt noturību pret DUTREBIS, un infekcija var kļūt grūtāk ārstējama.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

DUTREBIS satur divas zāļu vielas – lamivudīnu un raltegravīru. Tālāk ir minētas abu DUTREBIS sastāvā esošo atsevišķo zāļu vielu izraisītās blakusparādības.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāds no tālāk minētajiem simptomiem.

Retāk (var skart 1 no 100 cilvēkiem):

- herpes infekcijas, tajā skaitā jostas roze;
- anēmija, tajā skaitā dzelzs deficīta dēļ;
- infekcijas vai iekaisuma pazīmes un simptomi;
- psihiski traucējumi;
- pašnāvības domas vai mēģinājumi;
- kuņģa iekaisums;
- aknu iekaisums (hepatīts). Iespējamie hepatīta simptomi ir sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana, ēstgribas zudums un dzelte jeb dzeltena āda un acu baltumi;
- aknu mazspēja (aknu darbības apstāšanās, kas var izraisīt stipru asiņošanu, tūsku un elpošanas traucējumus);
- alerģiski izsitumi (arī sarkani plankumi vai punkti uz ādas kopā ar pūslīšu veidošanos un ādas tūsku);
- noteikta veida nieru darbības traucējumi, arī stāvokļi, kad nieres ir zaudējušas spēju no asinsrites izvadīt atkritumvielas un lieko ūdeni. Tā kā atkritumvielu un ūdens uzkrāšanās ietekmē citas organisma sistēmas, ir iespējamās komplikācijas;
- zāļu lietošana vairāk nekā ieteikts.

Reti (var skart 1 no 1000 cilvēkiem):

- laktacidoze – tās pazīmes ir sāpīga, strauja vai apgrūtināta elpošana, miegainības sajūta, roku vai kāju nejutīgums vai vājums, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā.

Ja Jums ir kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties apmeklējiet savu ārstu.

Citas blakusparādības

Bieži (var skart 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes, reiboņa sajūta;
- slikta dūša vai vemšana, caureja, sāpes vēderā;
- noguruma sajūta, enerģijas trūkums, miega traucējumi (bezmiegs);
- drudzis, slikta vispārējā pašsajūta;
- muskuļu sāpes un diskomforta sajūta, locītavu sāpes;
- klepus, deguna kairinājums vai izdalījumi no deguna;
- izsitumi, matu izkrišana (alopēcija);
- samazināta ēstgriba;
- murgaini sapņi, nakts murgi, patoloģiska uzvedība, dziļu skumju un mazvērtības sajūta;
- griešanās sajūta;
- vēdera pūšanās, pārmērīga gāzu uzkrāšanās kuņģa-zarnu traktā, gremošanas traucējumi, atraugas;
- izsitumi (biežāk, ja zāles tiek lietotas kombinācijā ar darunavīru);
- paaugstināti aknu darbības rādītāju līmeņi asinīs; patoloģisks balto asins šūnu skaits; paaugstināts tauku līmenis asinīs (piemēram, paaugstināts holesterīna un triglicerīdu līmenis), paaugstināts siekalu dziedzeru vai aizkuņģa dziedzera enzīmu līmenis.

Retāk (var skart 1 no 100 cilvēkiem):

- infekcija matu saknēs, gripai līdzīgi simptomi, vīrusu izraisītas ādas infekcijas, augšējo elpceļu infekcijas (tādas kā deguna dobuma vai blakusdobumu iekaisums, vispārēja saaukstēšanās), limfmezglu infekcijas (kakla, padušu, cirkšņu);
- kārpas;
- mazs balto asins šūnu, kas cīnās ar infekciju, skaits, limfmezglu sāpes vai iekaisums;
- alerģiskas reakcijas;
- palielināta ēstgriba, cukura diabēts, augsts cukura līmenis asinīs, pārmērīga slāpju sajūta, ļoti izteikta ķermeņa masas samazināšanās, neparasta tauku pārsadale ķermenī;
- spriedzes sajūta, apjukuma sajūta, depresija, noskaņojuma svārstības, panikas lēkmes;
- atmiņas zudums, sāpes plaukstā/-s sakarā ar nerva saspiešanu, uzmanības traucējumi, reiboņi pēc straujas ķermeņa pozas maiņas, neparastas garšas sajūtas, pastiprināta miegainība, enerģijas trūkums, aizmāršība, migrēnas veida galvassāpes, taustīšanas sajūtas vājināšanās, tirpšana vai nespēks rokās un/vai kājās, tirpšana, miegainība, muskuļu saspringuma izraisītas galvassāpes, trīce, slikta kvalitāte miegs;
- redzes traucējumi;
- dūkšanas, šņākšanas, sīkšanas, zvanīšanas sajūtas vai citas pastāvīgi dzirdamas skaņas ausīs;
- sirdsklauves, lēna sirdsdarbība, ātra vai neregulāra sirdsdarbība;
- karstuma viļņi un augsts asinsspiediens;
- skarba, griezīga vai nedabiska balss, deguna asiņošana un deguna izžukums;
- sāpes vēdera augšdaļā, diskomforta sajūta taisnajā zarnā, aizcietējums, sausa mute, dedzināšana aiz krūškaula, sāpes rīšanas laikā, aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), čūlas kuņģī vai zarnu trakta augšdaļā, asiņošana no anālās atveres, diskomforta sajūta kuņģī, smaganu iekaisums, pietūkusi apsārtusi mēle;
- tauku uzkrāšanās aknās;
- pinnes, netipiska matu izkrišana vai matu pārliek plānāki, ādas apsārtums, neparasta tauku pārsadale ķermenī, kas var ietvert tauku zudumu no kājām, rokām un sejas un tauku palielināšanos vēdera apvidū; pastiprināta svīšana, svīšana naktī, ādas sabiezēšana un nieze sakarā ar atkārtotu kasīšanu, ādas bojājumi, sausa āda;
- muguras sāpes, sāpes kaklā/muskuļos, muskuļu sāpīgums vai vājums, sāpes kaklā, sāpes rokās un kājās, cīpslu iekaisums; minerālvielu daudzuma samazināšanās kaulos;
- nierakmeņi, urinēšana naktī, nieru cistas;
- erektilā disfunkcija, krūšu palielināšanās vīriešiem, menopauzes pazīmes;
- diskomforta sajūta krūtīs, sejas pietūkums, nervozitātes sajūta, veidojumi kakla rajonā, roku, potīšu vai pēdu pietūkums, sāpes;
- samazināts trombocītu skaits asinīs (asins šūnas, kuras palīdz sarecēt asinīm), asins analīžu rezultāti norāda par nieru darbības samazināšanos, paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis asinīs; cukurs urīnā, sarkanās asins šūnas urīnā, ķermeņa masas palielināšanās, žultskļu apkārtmēra palielināšanās; samazināts proteīna (albumīna) daudzums asinīs; paaugstināts asins recēšanas laiks, asinsanalīzēs konstatēts samazināts eritrocītu skaits (anēmija);

Reti (var skart 1 no 1000 cilvēkiem):

- nopietnas alerģiskas reakcijas, kas izraisa sejas, mēles vai rīkles tūska, tā apgrūtinot elpošanu vai rīšanu;
- muskuļu audu noārdīšanās;
- aknu darbības traucējumi, piemēram, ādas vai acu baltumu dzelte, aknu tūska vai tauku uzkrāšanās aknās;
- asinsanalīzēs novērota enzīma, kas tiek saukts par amilāzi, līmeņa paaugstināšanās.

Ļoti reti (var skart 1 no 10 000 cilvēkiem):

- ar asinsanalīžu palīdzību konstatēta kaulu smadzeņu nespēja radīt jaunus eritrocītus (izolēta eritrocītu aplāzija).

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

- hiperaktivitāte.

Raltegravīra lietošanas laikā ir ziņots par muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu.

HIV pacientiem ir lielāks vēža attīstības risks nekā pacientiem bez saslimšanas. Klīniskajos pētījumos HIV pacientu skaits, kas saņēma raltegravīru un kuriem attīstījās vēzis, bija līdzīgs to pacientu skaitam, kas saņēma citas HIV zāles.

Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir kāda no iepriekšminētajām blakusparādībām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz lielāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt DUTREBIS

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.
- Sargāt no mitruma.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko DUTREBIS satur

- Aktīvās vielas ir lamivudīns un raltegravīrs. Katra apvalkotā tablete satur 150 mg lamivudīna un 300 mg raltegravīru (kālija sāls veidā).
- Citas sastāvdaļas ir hipromeloze (2910), kroskarmelozes nātrijs sāls, laktozes monohidrāts, koloidāls silīcija dioksīds, magnija stearāts un mikrokristāliska celuloze. Turklāt tablešu apvalka sastāvā ir šādas palīgvielas: hipromeloze, laktozes monohidrāts, triacetīns, dzeltenais dzelzs oksīds, indigokarmīns (E132) alumīnija laka un titāna dioksīds.

DUTREBIS ārējais izskats un iepakojums

Zāles ir zālas apvalkotas tabletes ar marķējumu “144” vienā pusē. Ir pieejams viena lieluma iepakojums – pudelītē ir 60 tablešu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

BE/LU

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

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

MSD 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

LT

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

HU

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

MT

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

NL

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 99 99 000 (+31 23 513 3153)
medicalinfo.nl@merck.com

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.