

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg lamivudin och 300 mg raltegravir (som kalium).

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 39,70 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Grön, oval tablett, märkt med "144" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

DUTREBIS är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv-1) hos vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder som väger minst 30 kg utan nuvarande eller tidigare tecken på viral resistens mot virushämmande läkemedel inom klasserna InSTI (integrashämmare) och NRTI (nukleosida omvända transkriptashämmare) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av att behandla hiv-infektion.

Dosering

DUTREBIS bör användas i kombination med annan aktiv antiretroviral behandling (ART) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Vuxna, ungdomar och barn (6 till och med 11 år som väger minst 30 kg)

Den rekommenderade dosen är en tablett (150 mg lamivudin/300 mg raltegravir) två gånger dagligen.

Raltegravir finns även tillgängligt som tuggtablett för barn som väger minst 11 kg samt som granulat till oral suspension. Denna formulering är till för spädbarn och småbarn från 4 veckors ålder och som väger mellan 3 kg till mindre än 20 kg. Se produktresuméerna för tuggtabletten och granulaten till oral suspension för ytterligare doseringsinformation.

Lamivudin finns även tillgängligt som oral lösning för barn över tre månaders ålder som väger mindre än 14 kg eller för patienter som inte kan svälja tabletter.

Den maximala dosen är en tablett två gånger dagligen.

Råd vid missade doser

Om det har gått mindre än 6 timmar sedan DUTREBIS skulle ha tagits, bör patienten instrueras att ta den ordinerade dosen av DUTREBIS så snart som möjligt. Om det har gått mer än 6 timmar efter att dosen skulle ha tagits, ska patienten inte ta den missade dosen utan återgå till det vanliga doseringsschemat.

Äldre

Det finns begränsad erfarenhet av användning av lamivudin och raltegravir hos äldre (se avsnitt 5.2). DUTREBIS bör därför användas med försiktighet hos denna population. Eftersom lamivudin i hög grad utsöndras via njurarna och det är mer sannolikt att äldre har nedsatt njurfunktion, ska njurfunktionen övervakas. Vid nedsatt njurfunktion kan det vara nödvändigt att byta ut DUTREBIS mot en behandling med de enskilda komponenterna (lamivudin och raltegravir). Se produktresuméerna för de enskilda komponenterna i DUTREBIS för doseringsanvisningar.

Nedsatt njurfunktion

DUTREBIS ska inte ges till patienter med kreatininclearance <50 ml/min. Njurfunktionen ska övervakas hos patienter med risk för nedsatt njurfunktion. Om kreatininclearance sjunker till <50 ml/min, ska DUTREBIS bytas ut mot en regim med de enskilda komponenterna (lamivudin och raltegravir). Se produktresuméerna för de enskilda komponenterna i DUTREBIS för doseringsanvisningar. Eftersom det inte är känt i vilken grad DUTREBIS kan dialyseras, ska dosering före dialysbehandling undvikas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av DUTREBIS krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Säkerhet och effekt för lamivudin och raltegravir har inte fastställts hos patienter med allvarliga underliggande leversjukdomar. DUTREBIS bör därför användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

DUTREBIS ska inte användas till barn under 6 års ålder. Dosering till barn under 6 års ålder och till dem som väger mindre än 30 kg kräver viktbaserad dosjustering för de enskilda komponenterna i DUTREBIS. Se produktresuméerna för de enskilda komponenterna i DUTREBIS för doseringsanvisningar. Aktuella tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

Oral användning.

DUTREBIS tabletter kan administreras med eller utan mat.

Tabletterna ska sväljas hela utan att krossas eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

DUTREBIS rekommenderas inte för användning som monoterapi.

Depression

Depression inklusive suicidala tankar och suicidalt beteende har rapporterats med raltegravir, särskilt hos patienter med depression eller psykiatrisk sjukdom i anamnesen. Försiktighet bör iaktas vid administrering av DUTREBIS till patienter med depression eller psykiatrisk sjukdom i anamnesen.

Nedsatt njurfunktion

DUTREBIS ska inte ges till patienter med kreatininclearance <50 ml/min. Njurfunktionen ska övervakas hos patienter med risk för nedsatt njurfunktion. Om kreatininclearance sjunker till <50 ml/min, ska DUTREBIS bytas ut mot en behandling med de enskilda komponenterna (lamivudin och raltegravir) (se avsnitt 4.2). Se produktresuméerna för de enskilda komponenterna i DUTREBIS för doseringsanvisningar.

Opportunistiska infektioner

Patienter som får lamivudin eller någon annan ART kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer till hiv-infektion. De ska därför stå kvar under noggrann klinisk

observation av läkare med erfarenhet av behandlingen av patienter med sjukdomar associerade med hiv.

Överföring av hiv

Patienten ska informeras om att aktuell antiretroviral behandling inte botar hiv och inte har visats förhindra risken för överföring av hiv till andra personer genom kontakt med blod. En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Virologisk svikt och utveckling av resistens

Generellt sågs en betydande inter- och intrapersonell variabilitet vad gäller farmakokinetiken för raltegravir (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Raltegravir har en relativt låg genetisk barriär mot resistens. När det är möjligt bör därför DUTREBIS administreras tillsammans med en annan aktiv ART för att minimera risken för potentiell virologisk svikt och utveckling av resistens (se avsnitt 5.1).

Pankreatit

Sällsynta fall av pankreatit har förekommit med lamivudin. Det är emellertid inte klarlagt om dessa fall berodde på ART eller den underliggande hiv-infektionen. Behandlingen med DUTREBIS ska omedelbart sättas ut vid kliniska tecken, symtom eller laboratorieavvikelser som tyder på pankreatit.

Laktacidosis

Laktacidosis, vanligen i samband med hepatomegali och leversteatos, har rapporterats vid användning av nukleosida omvända transkriptashämmare (NRTI). Tidiga symtom (symtomatisk hyperlaktatemi) inkluderande benigna symtom från magtarmkanalen (illamående, kräkningar och buksmärta), allmän sjukdomskänsla, aptitlöshet, viktnedgång, luftvägssymtom (snabb och/eller djup andhämtning) eller neurologiska symtom (inklusive muskelsvaghet).

Laktacidosis har hög mortalitet och kan vara förknippad med pankreatit, leversvikt eller njursvikt.

Laktacidosis uppträder vanligen efter några få eller flera månaders behandling.

Behandlingen med NRTI ska avbrytas vid symtomatisk hyperlaktatemi och metabol acidosis/laktacidosis, progredierande hepatomegali eller snabbt stigande aminotransferasnivåer.

Försiktighet ska iakttagas vid administrering av NRTI till patienter (särskilt obesa kvinnor) med hepatomegali, hepatit eller annan känd riskfaktor för leversjukdom och leversteatos (däribland vissa läkemedel och alkohol). Patienter med samtidig hepatit C-infektion som behandlas med alfa-interferon och ribavirin kan utgöra en särskild riskgrupp.

Patienter med förhöjd risk ska följas noga.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av DUTREBIS krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Säkerheten och effekten för lamivudin och raltegravir har inte fastställts hos patienter med allvarliga underliggande leversjukdomar. DUTREBIS bör därför användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med tidigare existerande leverdysfunktion, inklusive kronisk hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under CART (antiretroviral kombinationsbehandling) och bör övervakas enligt gällande praxis. Vid belägg för försämrad leversjukdom hos sådana patienter ska uppehåll i eller utsättning av behandlingen övervägas.

Patienter med samtidig hiv-infektion och hepatit B- eller C-virusinfektion

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med ART löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar. Läkare ska beakta gällande riktlinjer för hiv-behandling för optimal behandling av hiv-infektion hos patienter med samtidig HBV-infektion. Vid samtidig antiviral behandling mot hepatit B eller C ska även relevant produktinformation för dessa läkemedel beaktas. Om DUTREBIS sätts ut hos patienter med samtidig hepatit B-virusinfektion, rekommenderas periodiska kontroller av leverfunktionen och markörer för HBV-replikation eftersom utsättning av lamivudin kan leda till en akut försämring av hepatit.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroidanvändning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådås att söka läkare om de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Lipodystrofi

CART har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos hiv-patienter. De långsiktiga konsekvenserna av dessa förändringar är för närvarande inte kända. Kunskap om mekanismen är ofullständig. Hypoteser finns om ett samband mellan visceral lipomatos och proteashämmare (PI) samt lipoatrofi och NRTI. En högre risk för lipodystrofi har associerats med individuella faktorer som hög ålder samt med läkemedelsrelaterade faktorer som längre behandlingstid med ART och associerade metabola störningar. Klinisk bedömning bör innefatta utvärdering av fysiska tecken på omfördelning av fett. Mätning av serumlipider och blodglukos vid fasta bör övervägas. Lipidrubbingar ska behandlas på kliniskt lämpligt sätt (se avsnitt 4.8).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvariga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Sådana reaktioner har vanligtvis observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättandet av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakterieinfektioner samt *Pneumocystis carinii*-pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats vid immunreakivering. Den rapporterade tiden till debut har dock varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Mitokondriell dysfunktion

Nukleosida och nukleotida omvänt transkriptashämmare har *in vitro* och *in vivo* visats orsaka varierande grad av mitokondriell skada. Det finns rapporter om mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosida omvänt transkriptashämmare *in utero* och/eller efter födelsen. De nuvarande biverkningarna som rapporterats är hematologiska störningar (anemi, neutropeni) och metabola störningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa tillstånd är ofta övergående. Några sent debuterande neurologiska störningar har rapporterats (ökad muskelspänning, konvulsioner, onormalt beteende). Huruvida de neurologiska störningarna är övergående eller kvarstående är för närvarande okänt. Alla barn som exponeras *in utero* för nukleosida eller nukleotida omvänt transkriptashämmare, även hiv-negativa barn, ska följas upp kliniskt och laboratoriemässigt och vid symtom på mitokondriell dysfunktion ska en fullständig undersökning av detta göras.

Myopati och rabdomyolys

Myopati och rabdomyolys har rapporterats med raltegravir. DUTREBIS ska användas med försiktighet hos patienter som tidigare haft myopati eller rabdomyolys eller som har predisponerande faktorer inklusive andra läkemedel som förknippas med dessa tillstånd (se avsnitt 4.8).

Samtidig administrering av andra läkemedel

DUTREBIS ska inte tas med några andra läkemedel som innehåller lamivudin, raltegravir eller läkemedel som innehåller emtricitabin.

Kombinationen lamivudin och kladribin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av raltegravir med antacida innehållande aluminium och magnesium resulterade i en sänkning av plasmakoncentrationen av raltegravir. Samtidig administrering av DUTREBIS med antacida innehållande aluminium och/eller magnesium rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

DUTREBIS ska inte administreras samtidigt med rifampicin eftersom rifampicin sänker plasmakoncentrationen av raltegravir (se avsnitt 4.5). Påverkan på raltegravirs effekt är inte känd. Om samtidig administrering med rifampicin inte går att undvika, kan DUTREBIS bytas ut mot en regim med de enskilda komponenterna (lamivudin och raltegravir). Se produktresuméerna för de enskilda komponenterna i DUTREBIS för doseringsanvisningar.

Dessutom bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering av DUTREBIS och potenta inducerare av uridindifosfatglukuronosyltransferas (UGT) 1A1.

Svåra hud- och överkänslighetsreaktioner

Svåra, potentiellt livshotande och fatala fall av hudreaktioner har rapporterats hos patienter som tagit raltegravir, i de flesta fall tillsammans med andra läkemedel som associeras med dessa reaktioner. Dessa rapporter inkluderar fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Överkänslighetsreaktioner som kännetecknas av hudutslag, allmänpåverkan och ibland organdysfunktion, inklusive leverinsufficiens, har också rapporterats. Avbryt omedelbart behandlingen med DUTREBIS och andra misstänkta läkemedel om tecken eller symptom på svåra hud- eller överkänslighetsreaktioner utvecklas (inklusive, men inte begränsat till, svåra hudutslag eller hudutslag tillsammans med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, sår i munnen, konjunktivit, ansiktsödem, hepatit, eosinofili, angioödem). Klinisk status inkluderande leveraminotransferaser ska övervakas och lämplig behandling sättas in. Fördröjd utsättning av DUTREBIS eller andra misstänkta läkemedel efter att svåra hudutslag har utvecklats kan leda till en livshotande reaktion.

Hudutslag

Hudutslag förekom oftare hos behandlingserfarna patienter som fick behandlingar innehållande raltegravir + darunavir, jämfört med patienter som behandlades med raltegravir utan darunavir eller darunavir utan raltegravir (se avsnitt 4.8).

Laktos

DUTREBIS filmdragerade tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom DUTREBIS innehåller lamivudin och raltegravir kan alla interaktioner som har identifierats för dessa substanser förekomma med DUTREBIS. Interaktionsstudier med dessa substanser har endast utförts på vuxna.

Lamivudins metabolism involverar inte CYP3A och därför är det inte troligt att lamivudin interagerar med läkemedel som metaboliseras via detta system (t ex PI).

In vitro-studier indikerar att raltegravir inte är ett substrat för cytokrom P450-enzymerna (CYP), inte hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A, inte inducerar CYP3A4 och inte hämmar P-glykoproteinmedierad transport. Baserat på dessa uppgifter förväntas raltegravir inte påverka farmakokinetiken hos läkemedel som är substrat för dessa enzymer eller P-glykoprotein.

Lamivudin elimineras huvudsakligen genom aktiv renal utsöndring via katjontransportsystemet. Möjliga interaktioner med andra samtidigt administrerade läkemedel ska övervägas, särskilt när den huvudsakliga elimineringsvägen är aktiv renal utsöndring via katjontransportsystemet, t.ex. trimetoprim. Andra läkemedel (t.ex. ranitidin, cimetidin) elimineras endast delvis via denna mekanism och har visats inte interagera med lamivudin. NRTI (t.ex. didanosin, zidovudin) elimineras inte via denna mekanism och interagerar troligen inte med lamivudin.

Baserat på *in vivo*- och *in vitro*-studier, elimineras raltegravir huvudsakligen genom metabolism via UGT1A1-medierad glukuronidering.

Även om *in vitro*-studier indikerade att raltegravir inte hämmar UDP-glukuronosyltransferaser (UGT) 1A1 och 2B7, har en klinisk studie indikerat att viss hämning av UGT1A1 kan förekomma *in vivo* baserat på effekter som observerats på glukuronidering av bilirubin. Däremot verkar det inte troligt att effektens omfattning resulterar i en kliniskt betydelsefull interaktion mellan läkemedlen.

En betydande inter- och intrapersonell variabilitet vad gäller farmakokinetiken har setts med raltegravir. Följande information avseende läkemedelsinteraktion baseras på det geometriska medelvärdet; effekten hos en individuell patient kan inte exakt förutspås.

I en interaktionsstudie med DUTREBIS och etravirin förekom ingen kliniskt betydelsefull läkemedelsinteraktion mellan raltegravir och etravirin vad avser raltegravir. Ingen dosjustering krävs när dessa två substanser ges samtidigt.

Administrering av trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg ger en 40-procentig ökning av lamivudins exponering på grund av trimetoprimkomponenten; sulfametoxazolkomponenten interagerade inte. Emellertid behövs ingen dosjustering av DUTREBIS såvida inte patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Lamivudin har ingen effekt på farmakokinetiken för trimetoprim eller sulfametoxazol. När samtidig administrering av DUTREBIS är motiverad bör patienter övervakas kliniskt. Samtidig administrering av DUTREBIS och höga doser av trimisulfa för behandling av *Pneumocystis carinii*-pneumoni (PCP) och toxoplasmos bör undvikas.

En liten ökning av C_{max} (28%) observerades för zidovudin vid samtidig administrering av lamivudin men den totala exponeringen (AUC) påverkades inte signifikant. Zidovudin har ingen effekt på lamivudins farmakokinetik (se avsnitt 5.2).

Lamivudin hämmar intracellulär fosforylering av kladribin *in vitro*, vilket innebär en potentiell risk för försämrad effekt av kladribin vid kombination i kliniska sammanhang. Vissa kliniska rön stöder också en potentiell interaktion mellan lamivudin och kladribin. Därför rekommenderas inte samtidig användning av DUTREBIS och kladribin (se avsnitt 4.4).

I interaktionsstudier hade raltegravir ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken hos etravirin, maravirok, tenofovir, hormonella antikonceptionsmedel, metadon, midazolam eller boceprevir.

I vissa studier har samtidig administrering av raltegravir och darunavir resulterat i en liten minskning i plasmakoncentrationen av darunavir. Mekanismen för denna effekt är inte känd. Effekten av raltegravir på plasmakoncentrationen av darunavir förefaller dock inte vara kliniskt betydelsefull.

DUTREBIS ska inte användas vid samtidig administrering av rifampicin. Rifampicin sänker plasmakoncentrationen av raltegravir. Påverkan på raltegravirs effekt är inte känd. Om samtidig administrering med rifampicin inte går att undvika kan dock DUTREBIS bytas ut mot en regim med de enskilda komponenterna (lamivudin och raltegravir). Se produktresuméerna för de enskilda komponenterna i DUTREBIS för doseringsanvisningar. Med tanke på att raltegravir metaboliseras huvudsakligen via UGT1A1 ska försiktighet även iakttas när DUTREBIS administreras samtidigt med andra starka inducerare av UGT1A1. Påverkan av andra starka inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer, såsom fenytoin och fenobarbital, på UGT1A1 är inte känd.

Mindre potenta inducerare (t ex efavirenz, nevirapin, etravirin, rifabutin, glukokortikoider, johannesört, pioglitazon) kan användas med DUTREBIS.

Samtidig administrering av DUTREBIS med läkemedel som är kända för att vara potenta UGT1A1-hämmare (t ex atazanavir) kan öka plasmanivåerna av raltegravir. Även mindre potenta UGT1A1-hämmare (t ex indinavir, saquinavir) kan öka plasmanivåerna av raltegravir, dock i mindre omfattning jämfört med atazanavir. Vidare kan tenofovir öka plasmanivåerna av raltegravir, mekanismen för denna effekt är dock inte känd (se tabell 1). I de kliniska studierna använde en stor andel av patienterna atazanavir och/eller tenofovir, vilka båda är läkemedel som resulterar i öknings av plasmanivåerna av raltegravir, i optimerad bakgrundsterapi. Den säkerhetsprofil som sågs hos patienter som använde atazanavir och/eller tenofovir var generellt likartad den som sågs hos patienter som inte använde dessa läkemedel. Dosjustering av DUTREBIS krävs därför inte.

Samtidig administrering av DUTREBIS med antacida som innehåller divalenta metallkationer kan genom katering minska absorptionen av raltegravir, vilket resulterar i en sänkning av plasmakoncentrationen av raltegravir. Intag av ett antacidum innehållande aluminium och magnesium inom 6 timmar efter administrering av raltegravir sänkte signifikant plasmakoncentrationen av raltegravir. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av DUTREBIS med antacida som innehåller aluminium och/eller magnesium. Samtidig administrering av raltegravir med ett antacidum innehållande kalciumkarbonat sänkte plasmakoncentrationen av raltegravir, denna interaktion anses dock inte vara kliniskt betydelsefull. Ingen dosjustering krävs därför när DUTREBIS administreras samtidigt med antacida innehållande kalciumkarbonat.

Samtidig administrering av DUTREBIS med andra läkemedel som höjer magsäckens pH (t ex omeprazol och famotidin) kan öka absorptions hastigheten av raltegravir och resultera i ökade plasmanivåer av raltegravir (se tabell 1). I fas III-studier var säkerhetsprofiler jämförbara för undergruppen av patienter som behandlades med protonpumpshämmare eller H₂-antagonister med de som inte använde dessa antacida. Ingen dosjustering av DUTREBIS krävs därför vid användning av protonpumpshämmare eller H₂-antagonister.

Interaktioner mellan komponenterna i DUTREBIS och samtidigt administrerade läkemedel anges i tabell 1 nedan.

Tabell 1
Farmakokinetiska data avseende interaktion mellan de enskilda komponenterna i DUTREBIS och andra läkemedel

Läkemedel upplejade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering med DUTREBIS
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL		
<i>Proteashämmare (PI)</i>		
atazanavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 41% raltegravir C _{12h} ↑ 77% raltegravir C _{max} ↑ 24% (UGT1A1-hämning)	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS.
atazanavir/ritonavir/lamivudin	Interaktion har inte studerats	
tipranavir/ritonavir/raltegravir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 24% raltegravir C _{12h} ↓ 55% raltegravir C _{max} ↓ 18% (UGT1A1-induktion)	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering med DUTREBIS
tipranavir/ritonavir/lamivudin	Interaktion har inte studerats	
Icke-nukleosida omvända transkriptashämmare (NNRTI)		
emtricitabin	Interaktion har inte studerats	DUTREBIS rekommenderas inte i kombination med läkemedel innehållande emtricitabin eftersom både lamivudin (i DUTREBIS) och emtricitabin är cytidinanaloger (dvs risk för intracellulära interaktioner (se avsnitt 4.4))
efavirenz/raltegravir (raltegravir 400 mg engångsdos)	raltegravir AUC ↓ 36% raltegravir C _{12h} ↓ 21% raltegravir C _{max} ↓ 36% (UGT1A1-induktion)	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS.
efavirenz/lamivudin	Interaktion har inte studerats	
etravirin/raltegravir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 10% raltegravir C _{12h} ↓ 34% raltegravir C _{max} ↓ 11% (UGT1A1 induktion) etravirin AUC ↑ 10% etravirin C _{12h} ↑ 17% etravirin C _{max} ↑ 4%	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS eller etravirin.
etravirin/DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamivudin/300 mg raltegravir)	raltegravir AUC ↑ 8% raltegravir C _{12h} ↑ 20% raltegravir C _{max} ↓ 14%	
Nukleosida/nukleotida omvända transkriptashämmare (NRTI)		
tenofovir/raltegravir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 49% raltegravir C _{12h} ↑ 3% raltegravir C _{max} ↑ 64% (mekanismen för interaktionen är inte känd) tenofovir AUC ↓ 10% tenofovir C _{24h} ↓ 13% tenofovir C _{max} ↓ 23%	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS eller tenofovirdisoproxilfumarat.
tenofovir/lamivudin	Interaktion har inte studerats	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering med DUTREBIS
zidovudin/lamivudin	lamivudin PK ↔ zidovudin C _{max} ↑ 28% zidovudin AUC ↔	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS eller zidovudin.
zidovudin/raltegravir	Interaktion har inte studerats	
kladribin/raltegravir	Interaktion har inte studerats	
kladribin/lamivudin	Möjlig interaktion mellan lamivudin och kladribin på grund av lamivudins hämmande effekt på intracellulär fosforylering av kladribin.	Samtidig användning av DUTREBIS och kladribin rekommenderas inte
<i>CCR5-hämmare</i>		
maravirok/raltegravir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 37% raltegravir C _{12h} ↓ 28% raltegravir C _{max} ↓ 33% (mekanismen för interaktionen är inte känd) maravirok AUC ↓ 14% maravirok C _{12h} ↓ 10% maravirok C _{max} ↓ 21%	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS eller maravirok.
maravirok/lamivudin	Interaktion har inte studerats	
VIRUSHÄMMANDE LÄKEMEDEL MOT HCV		
<i>NS3/4A-proteashämmare (PI)</i>		
boceprevir/raltegravir (raltegravir 400 mg engångsdos)	raltegravir AUC ↑ 4% raltegravir C _{12h} ↓ 25% raltegravir C _{max} ↑ 11% boceprevir AUC ↓ 2% boceprevir C _{12h} ↓ 26% boceprevir C _{max} ↓ 4% (interaktionsmekanismen är inte känd)	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS eller boceprevir.
boceprevir/lamivudin	Interaktion har inte studerats	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering med DUTREBIS
ANTIMIKROBIELLA LÄKEMEDEL		
<i>Läkemedel mot mykobakterier</i>		
rifampicin/raltegravir (raltegravir 400 mg engångsdos)	raltegravir AUC ↓ 40% raltegravir C _{12h} ↓ 61% raltegravir C _{max} ↓ 38% (UGT1A1-induktion)	Samtidig administrering av rifampicin med DUTREBIS rekommenderas inte. Då samtidig administrering med rifampicin inte går att undvika, kan DUTREBIS bytas ut mot en regim med de enskilda komponenterna (lamivudin och raltegravir). Se produktresuméerna för de enskilda komponenterna i DUTREBIS för doseringsanvisningar (se avsnitt 4.4).
rifampicin/lamivudin	Interaktion har inte studerats	
trimetoprim/sulfametoxazol/raltegravir	Interaktion har inte studerats	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS eller trimetoprim/sulfametoxazol om inte patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)
trimetoprim/sulfametoxazol/lamivudin	lamivudin AUC ↑ 40% trimetoprim PK ↔ sulfametoxazol PK ↔	Samtidig administrering av DUTREBIS med höga doser trimsulfa för behandling av <i>Pneumocystis carinii</i> -pneumoni (PCP) och toxoplasmos bör undvikas.
SEDERANDE LÄKEMEDEL		
midazolam/raltegravir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	midazolam AUC ↓ 8% midazolam C _{max} ↑ 3%	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS eller midazolam. Dessa resultat tyder på att raltegravir inte är en inducerare eller hämmare av CYP3A4. Raltegravir förväntas således inte påverka farmakokinetiken för läkemedel som är substrat för CYP3A4.
midazolam/lamivudin	Interaktion har inte studerats	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering med DUTREBIS
ANTACIDA INNEHÅLLANDE METALLKATJON		
antacidum innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid/raltegravir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 49% raltegravir C_{12h} ↓ 63% raltegravir C_{max} ↓ 44% <u>2 timmar före raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 51% raltegravir C_{12h} ↓ 56% raltegravir C_{max} ↓ 51% <u>2 timmar efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 30% raltegravir C_{12h} ↓ 57% raltegravir C_{max} ↓ 24% <u>6 timmar före raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 13% raltegravir C_{12h} ↓ 50% raltegravir C_{max} ↓ 10% <u>6 timmar efter raltegravir</u> raltegravir AUC ↓ 11% raltegravir C_{12h} ↓ 49% raltegravir C_{max} ↓ 10% (kelering av metallkatjoner)	Antacida innehållande aluminium och magnesium sänker plasmakoncentrationen av raltegravir. Samtidig administrering av DUTREBIS med antacida innehållande aluminium och/eller magnesium rekommenderas inte.
antacidum innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid/lamivudin	Interaktion har inte studerats	
antacidum innehållande kalciumkarbonat/raltegravir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↓ 55% raltegravir C_{12h} ↓ 32% raltegravir C_{max} ↓ 52% (kelering av metallkatjoner)	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS.
antacidum innehållande kalciumkarbonat/lamivudin	Interaktion har inte studerats	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion (mekanism, om känd)	Rekommendationer avseende samtidig administrering med DUTREBIS
H2-BLOCKESÄLLSYNTA OCH PROTONPUMPSHÄMMARE		
omeprazol/raltegravir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 37% raltegravir C _{12h} ↑ 24% raltegravir C _{max} ↑ 51% (ökad löslighet)	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS.
omeprazol/lamivudin	Interaktion har inte studerats	
famotidin/raltegravir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 44% raltegravir C _{12h} ↑ 6% raltegravir C _{max} ↑ 60% (ökad löslighet)	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS.
famotidin/lamivudin	Interaktion har inte studerats	
HORMONELLA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
etinylöstradiol norelgestromin/raltegravir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	etinylöstradiol AUC ↓ 2% etinylöstradiol C _{max} ↑ 6% norelgestromin AUC ↑ 14% norelgestromin C _{max} ↑ 29%	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS eller hormonella antikonceptionsmedel (östroge- och/eller progesteronbaserad).
etinylöstradiol norelgestromin/lamivudin	Interaktion har inte studerats	
OPIOIDER		
metadon/raltegravir (raltegravir 400 mg två gånger dagligen)	metadon AUC ↔ metadon C _{max} ↔	Ingen dosjustering krävs för DUTREBIS eller metadon.
metadon/lamivudin	Interaktion har inte studerats	

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

DUTREBIS bör inte användas under graviditet.

Det finns inga adekvata data från användning av raltegravir i gravida kvinnor; dock tyder en stor mängd data från gravida kvinnor som fått lamivudin (mer än 1 000 exponerade utfall) inte på någon missbildningstoxicitet. Djurstudier med raltegravir har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människan är okänd.

För patienter med samtidig hepatitinfektion som behandlas med DUTREBIS och därefter blir gravida, bör hänsyn tas till risken för återkommande hepatit vid utsättning av DUTREBIS.

Mitokondriell dysfunktion

Nukleosida och nukleotida omvänt transkriptashämmare har *in vitro* och *in vivo* visats orsaka varierande grad av mitokondriell skada. Det finns rapporter om mitokondriell dysfunktion hos

spädbarn som exponerats för nukleosida omvänt transkriptashämmare *in utero* och/eller efter födelsen (se avsnitt 4.4).

Antiretroviralt graviditetsregister

Ett antiretroviralt graviditetsregister har upprättats i syfte att följa patienter och foster i samband med oavsiktligt intag av DUTREBIS under graviditet. Läkare uppmuntras att anmäla patienter till detta register.

Djurdata såväl som klinisk erfarenhet hos gravida kvinnor bör som regel tas i beaktande för att bestämma säkerheten för fostret i avgörandet om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-infektion hos gravida kvinnor och följaktligen för att minska risken för vertikal överföring av hiv till den nyfödda.

Amning

Amning rekommenderas inte vid behandling med DUTREBIS. För att undvika överföring av hiv rekommenderas hiv-infekterade mödrar som regel att inte amma sina barn.

Efter peroral administrering utsöndrades lamivudin i bröstmjölk i koncentrationer som var jämförbara med dem som uppmätts i serum.

Det är inte känt om raltegravir utsöndras i modersmjölk. Raltegravir utsöndras dock i mjölken hos lakterande råttor. Hos råttor resulterade en dos om 600 mg/kg/dag till modern i en genomsnittlig koncentration av den aktiva substansen i mjölken som var omkring tre gånger så hög som i moderns plasma.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekten av DUTREBIS på fertiliteten hos människan. Ingen effekt har setts på hanars och honors fertilitet hos råttor vid doser av raltegravir upp till 600 mg/kg/dag vilket resulterade i 3-faldigt högre exponering än exponeringen vid den rekommenderade dosen till människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel har rapporterats hos vissa patienter under behandlingar innehållande raltegravir, vilket kan påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8.).

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

Kliniska studier på patienter har inte utförts specifikt med DUTREBIS. Säkerhetsprofilen för DUTREBIS är baserad på säkerhetsdata för de enskilda komponenterna i DUTREBIS (lamivudin och raltegravir).

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling med lamivudin är huvudvärk, illamående, sjukdomskänsla, trötthet, nasala symtom och tecken, diarré och hosta. De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling med raltegravir var huvudvärk och illamående.

Fall av laktacidosis, ibland med dödlig utgång, vanligtvis i samband med uttalad hepatomegali och leversteatos, har rapporterats vid behandling med nukleosidanaloger (se avsnitt 4.4).

Förekomst av cancer rapporterades hos behandlingserfarna och behandlingsnaiva patienter som påbörjade behandling med raltegravir tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Typerna och svårighetsgraderna av de specifika cancersjukdomarna var som man kan förvänta i en population med svår immunbrist. Risken för uppkomst av cancer var i dessa studier likartad i de grupper som fick raltegravir och i de grupper som fick jämförelseläkemedel.

Onormala kreatinkinasvärden, grad 2-4, sågs hos personer som behandlades med raltegravir. Myopati och rabdomyolys har rapporterats. Försiktighet ska iakttagas vid användning av DUTREBIS till patienter som tidigare haft myopati eller rabdomyolys eller som har predisponerande faktorer inklusive andra läkemedel som förknippas med dessa tillstånd (se avsnitt 4.4).

CART har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos hiv-patienter, inkluderande minskning av perifert och facialt subkutant fett, ökning av intraabdominellt och visceralt fett, brösthypertrofi och dorsocervikal fettackumulering ("buffalo hump").

CART har associerats med metabola störningar såsom hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi och hyperlaktatemi (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, främst hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av dessa är okänd (se avsnitt 4.4).

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats i samband med immunreakivering, dock har tiden till debut varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats under behandling för hiv-sjukdom med lamivudin och/eller raltegravir (ensamma eller i kombination med annan ART).

Biverkningarna som setts i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning visas nedan per systemorganklass och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Systemorganklass	Frekvens	Lamivudin och/eller raltegravir (ensamma eller i kombination med annan ART)*
Infektioner och infestationer	mindre vanliga	genital herpes, follikulit, gastroenterit, herpes simplex, herpesvirusinfektion, herpes zoster, influensa, lymfkörtelabscess, molluscum contagiosum, nasofaryngit, övre luftvägsinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	mindre vanliga	hudpapillom
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga	järnbristanemi, lymfkörtelsmäta, lymfadenopati, neutropeni och anemi (båda ibland allvarliga), trombocytopeni
	mycket sällsynta	ren erytrocytaplasi
Immunsystemet	mindre vanliga	immunrekonstitutionssyndrom, läkemedelsöverkänslighet, överkänslighet
Metabolism och nutrition	vanliga	minskad aptit
	mindre vanliga	kakexi, diabetes mellitus, dyslipidemi, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hyperlipidemi, hyperfagi, ökad aptit, polydipsi, kroppsfettrubbning
Psykiatriska störningar	vanliga	onormala drömmar, insomni, mardrömmar, onormalt beteende, depression

Systemorganklass	Frekvens	Lamivudin och/eller raltegravir (ensamma eller i kombination med annan ART)*
	mindre vanliga	mentala störningar, suicidförsök, oro, förvirringstillstånd, nedstämdhet, egentlig depression, svårigheter att vidmakthålla sömnen, humörförändringar, panikattacker, sömnstörningar, suicidala tankar, suicidalt beteende (särskilt hos patienter med psykiatrisk sjukdom i anamnesen)
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga	yrsel, huvudvärk, psykomotorisk hyperaktivitet
	mindre vanliga	minnesförlust, karpaltunnelsyndrom, kognitiva störningar, bristande uppmärksamhet, postural yrsel, dysgeusi, hypersomni, hypoestesi, letargi, minnesnedsättning, migrän, perifer neuropati, parestesi, somnolens, spänningshuvudvärk, tremor, dålig sömnkvalitet
Ögon	mindre vanliga	synnedsättning
Öron och balansorgan	vanliga	vertigo
	mindre vanliga	tinnitus
Hjärtat	mindre vanliga	palpitationer, sinusbradykardi, ventrikulära extrasystolier
Blodkär	mindre vanliga	värmevallningar, hypertoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	vanliga	hosta, nästäppa
	mindre vanliga	dysfoni, epistaxis
Magtarmkanalen	vanliga	utspänd buk, diarré, flatulens, illamående, kräkningar, dyspepsi, buksmärta eller bukkramper
	mindre vanliga	gestört obehag från buken, övre buksmärta, bukömhet, anorektalt obehag, förstoppning, muntorrhet, epigastriska besvär, eroderande duodenit, rapningar, gastroesofagal refluxsjukdom, gingivit, glossit, sväljningssmärter, pankreatit, peptiskt sår, rektala blödningar
Lever och gallvägar	mindre vanliga	hepatit, leversteatos, alkoholinducerad hepatit, leversvikt
Hud och subkutan vävnad	vanliga	hudutslag, alopeci
	mindre vanliga	akne, akneliknande dermatit, torr hud, erytem, avmagrat ansikte, hyperhidros, lipoatrofi, förvärvad lipodystrofi, lipohypertrofi, nattliga svettningar, prurigo, klåda, generell klåda, makulära utslag, makulopapulära utslag, kliande utslag, hudlesion, urtikaria, xeroderma, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsutlösta hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
	sällsynta	angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	vanliga	artralgi, muskelbesvär
	mindre vanliga	artrit, ryggsmärta, flanksmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta, osteopeni, smärta i extremiteter, seninflammation, rabdomyolys
Njurar och urinvägar	mindre vanliga	njursvikt, nefrit, njursten, nokturi, njurcysta, njurfunktionsnedsättning, tubulo-interstitiell nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mindre vanliga	erektil dysfunktion, gynekomasti, menopausala symtom

Systemorganklass	Frekvens	Lamivudin och/eller raltegravir (ensamma eller i kombination med annan ART)*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga	asteni, trötthet, sjukdomskänsla, feber
	mindre vanliga	obehag i bröstet, frossa, ansiktsödem, ökad fettvävnad, nervositet, submandibulär resistens, perifert ödem, smärta
Undersökningar	vanliga	atypiska lymfocyter, förhöjda leverenzymmer (ASAT, ALAT), förhöjda blodtriglycerider, förhöjt lipas, förhöjd halt av pankreasamylas i blodet
	mindre vanliga	minskat absolut neutrofilantal, förhöjt alkaliskt fosfatase, sänkt blodalbumin, förhöjt blodamylas, förhöjt blodbilirubin, förhöjt blodkolesterol, förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodglukos, förhöjt ureakväve i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas, förhöjt blodglukos i fasta, förekomst av glukos i urinen, förhöjt HDL-kolesterol, förhöjt INR (international normalised ratio), förhöjt LDL-kolesterol, minskat antal blodplättar, förekomst av röda blodkroppar i urinen, ökat midjeomfång, viktuppgång, minskat antal vita blodkroppar
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	mindre vanliga	oavsiktlig överdosering
*Biverkningsdata insamlades på basis av var och en av de enskilda komponenterna i DUTREBIS.		

Beskrivning av utvalda biverkningar

För var och en av de följande kliniska biverkningarna rapporterade för raltegravir, fanns det minst en allvarlig förekomst: genital herpes, anemi, immunrekonstitutionssyndrom, depression, mental störning, suicidförsök, gastrit, hepatit, njursvikt, oavsiktlig överdosering.

I kliniska studier med behandlingserfarna patienter som fick raltegravir var utslag, oavsett orsak, vanligare vid behandlingar som innehöll raltegravir och darunavir jämfört med behandlingar med raltegravir utan darunavir eller darunavir utan raltegravir. Utslag som av prövare bedömdes att vara läkemedelsrelaterade förekom i samma frekvens. Frekvensen av utslag justerat för exponering (samtliga orsaker) var 10,9, 4,2 respektive 3,8 per 100 patientår (PYR); och för läkemedelsrelaterade utslag 2,4, 1,1 respektive 2,3 per 100 PYR. Utslagen som observerades i kliniska studier var milda till måttliga i svårighetsgrad och resulterade inte i utsättande av behandling (se avsnitt 4.4).

Patienter med samtidig infektion av hepatit B och/eller hepatit C

I fas III-studierna med raltegravir tilläts behandlingserfarna patienter (N = 114/699 eller 16%; HBV=6%, HCV=9%, HBV+HCV=1%) och behandlingsnaiva patienter (N = 34/563 eller 6%; HBV=4%, HCV=2%, HBV+HCV=0,2%) med samtidig kronisk (men inte akut) aktiv hepatit B och/eller hepatit C infektion att delta förutsatt att leverfunktionstester vid studiestart inte visade värden högre än 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet. Generellt sett var säkerhetsprofilen för raltegravir hos patienter med samtidig infektion av hepatit B- och/eller hepatit C-virus likartad den för patienter utan samtidig infektion av hepatit B- och/eller hepatit C-virus, även om frekvensen onormala ASAT- och ALAT-värden var något högre i undergruppen med samtidig infektion av hepatit B och/eller hepatit C i båda behandlingsgrupperna. Hos behandlingserfarna patienter sågs vid vecka 96 onormala laboratorievärden, grad 2 eller högre, som utgjorde en försämring av grad jämfört med utgångsvärdet för ASAT, ALAT eller totalt bilirubin hos 29%, 34% respektive 13% av raltegravirbehandlade personer med samtidig infektion, jämfört med 11%, 10% respektive 9% av övriga raltegravirbehandlade personer. Hos behandlingsnaiva patienter sågs vid vecka 240 onormala laboratorievärden, grad 2 eller högre, som utgjorde en försämring av graden jämfört med utgångsvärdet för ASAT, ALAT eller totalt bilirubin hos 22%, 44% respektive 17% av

raltegravirbehandlade personer med samtidig infektion, jämfört med 13%, 13% respektive 5% av övriga raltegravirbehandlade personer.

Följande biverkningar identifierades genom övervakning efter godkännandet av raltegravir: trombocytopeni, suicidala tankar, suicidalt beteende (särskilt hos patienter med psykiatrisk sjukdom i anamnesen), leversvikt, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsutlösta hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), rabdomyolys.

Pediatrisk population

DUTREBIS ska inte användas till barn under 6 års ålder eller till patienter som väger mindre än 30 kg eftersom dosen för denna patientpopulation är baserad på kroppsvikten (se avsnitt 5.2).

I IMPAACT P1066 har raltegravir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel studerats hos 126 antiretroviralt behandlingserfarna hiv-1-infekterade barn och ungdomar 2 till och med 18 år gamla (se avsnitt 5.1 och 5.2). Av de 126 patienterna fick 96 den rekommenderade dosen av raltegravir.

Hos dessa 96 barn och ungdomar var frekvens, typ och allvarlighetsgrad av läkemedelsrelaterade biverkningar till vecka 48 jämförbara med de som observerats hos vuxna.

En patient fick läkemedelsrelaterade kliniska biverkningar såsom psykomotorisk hyperaktivitet grad 3, onormalt beteende och insomni, en patient fick läkemedelsrelaterat allvarigt allergiskt utslag grad 2.

En patient fick läkemedelsrelaterade laboratorieavvikelser, ASAT grad 4 och ALAT grad 3, vilka betraktades som allvarliga.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Administrering av lamivudin i mycket höga doser i akuta djurstudier har inte visat någon organotoxicitet. Begränsad information om konsekvenserna av akut överdosering hos människa finns tillgänglig. Inga dödsfall har inträffat och patienterna har tillfrisknat. Inga specifika tecken eller symtom har iakttagits efter sådan överdosering.

I händelse av överdosering är det rimligt att vidta understödjande åtgärder, t ex att avlägsna icke-absorberat material från magtarmkanalen, inrätta klinisk övervakning (inklusive elektrokardiogram) samt initiera understödjande behandling om så behövs.

Eftersom lamivudin är dialyserbart kan kontinuerlig hemodialys användas i behandlingen av överdosering, även om detta inte har studerats.

Det finns ingen specifik information tillgänglig om behandling av överdosering av raltegravir.

Det bör beaktas att raltegravir i klinisk användning tillhandahålls som kaliumsalt. I vilken utsträckning raltegravir kan dialyseras är inte känt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer, ATC-kod: J05AR16.

Verkningsmekanism

Lamivudin är en nukleosid omvänt transkriptashämmare som har effekt mot humant immunbristvirus (hiv) och hepatit B-virus (HBV).

Raltegravir är ett läkemedel som blockerar integras från att överföra virus-DNA och är aktivt mot humant immunbristvirus (hiv-1).

Antiviral aktivitet *in vitro*

In vitro-data visar en tendens som tyder på att fortsatt behandling med lamivudin i en antiretroviral regim trots utveckling av M184V skulle kunna ge kvarvarande antiretroviral aktivitet (troligen genom försämrad "viral fitness"). Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte fastställd.

Vid koncentrationerna 31 ± 20 nM resulterade raltegravir i 95% hämning (IC_{95}) av hiv-1-replikering (i förhållande till en obehandlad, virusinfekterad kultur) i humana T-lymfoidcellkulturer som infekterats med den cellinjeanpassade hiv-1-varianten H9IIIB. Vidare hämmade raltegravir viral replikering i kulturer med mitogenaktiverade, humana, perifera, mononukleära celler i blodet som infekterats med olika, i huvudsak kliniska isolat av hiv-1, inklusive isolat från 5 icke-B-subtyper och isolat som var resistenta mot hämmare av omvänt transkriptas samt proteashämmare. I en analys av singelcykel-infektion, hämmade raltegravir infektion av 23 hiv-isolat vilka representerar 5 icke-B-subtyper och 5 cirkulerande rekombinanta former med IC_{50} värden från 5 till 12 nM.

Resistens

Hiv-1-resistens mot lamivudin innefattar utvecklingen av en M184V-aminosyraförändring i anslutning till den aktiva delen ("active site") av omvänt transkriptas. Denna variant uppkommer såväl *in vitro* som hos hiv-1-infekterade patienter behandlade med antiretrovirala kombinationer som innehåller lamivudin. M184V-mutanter uppvisar påtagligt minskad känslighet för lamivudin och en minskad viral replikationsförmåga *in vitro*. Resultat från *in vitro*-studier pekar på att zidovudinresistent virusisolat åter kan bli känsliga för zidovudin när de samtidigt förvärvar resistens mot lamivudin. Den kliniska relevansen av sådana fynd är dock inte klart fastställd.

Korsresistens som uppkommit till följd av M184V RT-mutationer är begränsad till terapiklassen nukleosida antiretroviraler. Zidovudin och stavudin bibehåller sin antiretrovirala effekt mot lamivudinresistent hiv-1. Abakavir bibehåller sin antiretrovirala aktivitet mot lamivudinresistent hiv-1 som endast har M184V-mutationen. M184V RT-mutationen uppvisar en <4-faldigt minskad känslighet för didanosin men den kliniska betydelsen av detta är fortfarande inte känd. Testning av känsligheten *in vitro* har inte standardiserats och resultaten kan variera beroende på metodologiska faktorer.

Lamivudin uppvisar låg cytotoxicitet gentemot perifera lymfocyter i blod, mot etablerade lymfocyt- och monocytmakrofagcellinjer och mot olika benmärgsstamceller *in vitro*.

Flertalet isolat av virus från patienter som sviktade med raltegravir hade hög nivå av raltegravirresistens resulterande från uppkomst av två eller flera mutationer. Flertalet hade en specifik mutation på aminosyra 155 (N155 ändrades till H), aminosyra 148 (Q148 ändrades till H, K eller R), eller aminosyra 143 (Y143 ändrades till H, C eller R) tillsammans med en eller flera ytterligare integrasmutationer (t ex L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). De specifika mutationerna reducerade den virala känsligheten för raltegravir och tillägg av andra mutationer resulterade i ytterligare reduktion av känsligheten för raltegravir. Faktorer som minskade sannolikheten för utveckling av resistens inkluderade ett lägre utgångsvärde för virusmängden i blodet ("viral load") och användning av andra antiretrovirala läkemedel. Mutationer som innebär resistens mot raltegravir innebär i allmänhet också resistens mot integrashämmaren elvitegravir. Mutationer vid aminosyra 143 innebär större resistens mot raltegravir än mot elvitegravir och E92Q-mutationen innebär större resistens mot elvitegravir än mot raltegravir. Virus som har en mutation vid aminosyra 148 tillsammans med en eller flera andra raltegravirresistensmutationer kan också ha kliniskt signifikant resistens mot dolutegravir.

Klinisk effekt med lamivudin

I kliniska studier har det visats att lamivudin i kombination med zidovudin reducerar hiv-1-virusmängden och ökar antalet CD4-celler. Data för kliniska effektmått indikerar att lamivudin i

kombination med zidovudin resulterar i en signifikant minskning av risken för sjukdomsprogression och död.

Evidens från kliniska studier visar att lamivudin tillsammans med zidovudin fördröjer uppkomsten av zidovudinresistenta isolat hos individer utan tidigare antiretroviral behandling.

Lamivudin har i stor utsträckning använts som komponent i antiretroviral kombinationsbehandling med andra antiretrovirala läkemedel av samma terapiklass (NRTI) eller olika terapiklasser (PI, icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare, integrashämmare).

Multipel antiretroviral kombinationsbehandling som innehåller lamivudin har visats vara effektiv hos antiretroviralt naiva patienter liksom hos patienter som uppvisar virus med M184V-mutationer.

Förhållandet mellan hivs känslighet *in vitro* för lamivudin och zidovudin och kliniskt svar på behandling som innehåller lamivudin/zidovudin undersöks fortlöpande.

Lamivudin har inte specifikt undersökts hos hiv-patienter med samtidig HBV-infektion.

Klinisk effekt med raltegravir

Bevis för effekt av raltegravir bygger på analyser av 96-veckors data från två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2, Protokoll 018 och 019) hos antiretroviralt behandlingsfarna hiv-1-infekterade vuxna patienter och analys av 240-veckors data från en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie, (STARTMRK, Protokoll 021) hos antiretroviralt behandlingsnaiva hiv-1-infekterade vuxna patienter.

Behandlingsfarna vuxna patienter

BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2 (randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier) utvärderade säkerheten och den antiretrovirala aktiviteten hos raltegravir 400 mg två gånger dagligen mot placebo i kombination med optimerad bakgrundsterapi (OBT), för hiv-infekterade patienter, 16 år eller äldre, med dokumenterad resistens mot minst 1 läkemedel i var och en av 3 klasser (NRTI, NNRTI och PI) av antiretrovirala behandlingar. Före randomiseringen valdes OBT av prövaren med utgångspunkt från patientens tidigare behandlingshistorik liksom även på utgångsvärdet för genotypisk och fenotypisk testning av viral resistens.

Demografiska data (kön, ålder och etniskt ursprung) och utgångskaraktistika var jämförbara mellan grupperna som fick raltegravir 400 mg två gånger dagligen respektive placebo.

Patienterna hade tidigare exponerats för i median 12 antiretrovirala läkemedel under 10 år. I median användes 4 ART i OBT.

Resultat av analys vid vecka 48 och vecka 96

Bestående utfall (vecka 48 och 96) för patienter som behandlades med den rekommenderade dosen raltegravir 400 mg två gånger dagligen från studierna BENCHMRK 1 och BENCHMRK 2 sammantaget visas i tabell 2.

Tabell 2
Effektresultat vid vecka 48 och vecka 96

BENCHMRK 1 och 2 sammantaget	Vecka 48		Vecka 96	
	Raltegravir 400 mg två gångar dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg två gångar dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
Procent hiv-RNA < 400 kopior/ml (95% CI)				
Alla patienter [†]	72 (68, 76)	37 (31, 44)	62 (57, 66)	28 (23, 34)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	62 (53, 69)	17 (9, 27)	53 (45, 61)	15 (8, 25)
≤ 100 000 kopior/ml	82 (77, 86)	49 (41, 58)	74 (69, 79)	39 (31, 47)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	61 (53, 69)	21 (13, 32)	51 (42, 60)	14 (7, 24)
> 50 och ≤ 200 celler/mm ³	80 (73, 85)	44 (33, 55)	76 (62, 77)	36 (25, 48)
> 200 celler/mm ³	83 (76, 89)	51 (39, 63)	78 (70, 85)	42 (30, 55)
Sensitivitetspoäng (GSS) [§]				
0	52 (42, 61)	8 (3, 17)	46 (36, 56)	5 (1, 13)
1	81 (75, 87)	40 (30, 51)	76 (69, 83)	31 (22, 42)
2 och över	84 (77, 89)	65 (52, 76)	71 (63, 78)	56 (43, 69)
Procent hiv-RNA < 50 kopior/ml (95% CI)				
Alla patienter [†]	62 (57, 67)	33 (27, 39)	57 (52, 62)	26 (21, 32)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	48 (40, 56)	16 (8, 26)	47 (39, 55)	13 (7, 23)
≤ 100 000 kopior/ml	73 (68, 78)	43 (35, 52)	70 (64, 75)	36 (28, 45)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	50 (41, 58)	20 (12, 31)	50 (41, 58)	13 (6, 22)
> 50 och ≤ 200 celler/mm ³	67 (59, 74)	39 (28, 50)	65 (57, 72)	32 (22, 44)
> 200 celler/mm ³	76 (68, 83)	44 (32, 56)	71 (62, 78)	41 (29, 53)
Sensitivitetspoäng (GSS) [§]				
0	45 (35, 54)	3 (0, 11)	41 (32, 51)	5 (1, 13)
1	67 (59, 74)	37 (27, 48)	72 (64, 79)	28 (19, 39)
2 och över	75 (68, 82)	59 (46, 71)	65 (56, 72)	53 (40, 66)
Genomsnittlig förändring av CD4-cellantal (95% CI), celler/mm³				
Alla patienter [†]	109 (98, 121)	45 (32, 57)	123 (110, 137)	49 (35, 63)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	126 (107, 144)	36 (17, 55)	140 (115, 165)	40 (16, 65)
≤ 100 000 kopior/ml	100 (86, 115)	49 (33, 65)	114 (98, 131)	53 (36, 70)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	121 (100, 142)	33 (18, 48)	130 (104, 156)	42 (17, 67)
> 50 och ≤ 200 celler/mm ³	104 (88, 119)	47 (28, 66)	123 (103, 144)	56 (34, 79)
> 200 celler/mm ³	104 (80, 129)	54 (24, 84)	117 (90, 143)	48 (23, 73)
Sensitivitetspoäng (GSS) [§]				
0	81 (55, 106)	11 (4, 26)	97 (70, 124)	15 (-0, 31)
1	113 (96, 130)	44 (24, 63)	132 (111, 154)	45 (24, 66)

BENCHMARK 1 och 2 sammantaget	Vecka 48		Vecka 96	
	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)	Raltegravir 400 mg två gånger dagligen + OBT (N = 462)	Placebo + OBT (N = 237)
2 och över	125 (105, 144)	76 (48, 103)	134 (108, 159)	90 (57, 127)

[†]Avbruten behandling räknas som terapisvikt: patienter som avbröt behandlingen i förtid tillskrivs terapisvikt därefter. Antal (%) patienter med behandlingssvar och tillhörande 95% konfidensintervall (CI) rapporterades.

[‡]Vid analys justerad för prognostiska faktorer, extrapolerades brist på virologiskt svar för att bestämma andelen individer med <400 respektive <50 viruskopior/ml. För medelförändring av CD4-tal, extrapolerades baslinjevärdet hos dem som inte svarat virologiskt.

[§]Den genotypiska sensitivitetsskattningen (GSS) definierades som de sammanlagda perorala ART i OBT för vilka en patients virala isolat uppvisade genotypisk sensitivitet, baserat på tester av genotypisk resistens. Användning av enfuvirtid i OBT hos enfuvirtidnaiva patienter räknades som ett aktivt läkemedel i OBT. På samma sätt räknades användning av darunavir i OBT hos darunavirnaiva patienter som ett aktivt läkemedel i OBT.

Virologiskt svar med värdet för hiv-RNA på <50 kopior/ml uppnåddes med raltegravir hos 61,7% av patienterna vid vecka 16, 62,1% vid vecka 48 (ITT, avbruten behandling = icke-responder) och hos 57,0% vid vecka 96. En del patienter fick viral rebound-effekt mellan vecka 16 och vecka 96. Faktorer som förknippades med svikt inkluderar högt utgångsvärde för virusmängden i blodet ("viral load") och OBT som inte inkluderade minst ett potent aktivt läkemedel.

Övergång till raltegravir

Studierna SWITCHMRK 1 och 2 (protokoll 032 och 033) utvärderade hiv-infekterade patienter som fick suppressiv behandling (hiv-RNA vid screening <50 kopior/ml; stabil behandling >3 månader) med lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tabletter två gånger dagligen plus minst 2 nukleosida omvända transkriptashämmare, samt randomiserade dem 1:1 till fortsatt lopinavir (+) ritonavir 2 tabletter två gånger dagligen (n=174 respektive n=173) eller ersatte lopinavir (+) ritonavir med raltegravir 400 mg två gånger dagligen (n=174 respektive n=176). Patienter som tidigare drabbats av virologisk svikt uteslöts inte och antalet tidigare antiretrovirala behandlingar begränsades inte.

Dessa studier avslutades efter den första effektanalysen vid vecka 24 då non-inferiority inte kunde påvisas för raltegravir jämfört med lopinavir (+) ritonavir. I båda studierna upprätthölls vid vecka 24 suppression av hiv-RNA till mindre än 50 kopior/ml hos 84,4% av raltegravir-gruppen jämfört med 90,6% av lopinavir (+) ritonavir-gruppen (Avbruten behandling = Terapisvikt). Se avsnitt 4.4 vad gäller behov av administrering av raltegravir tillsammans med ett annat aktivt läkemedel.

Behandlingsnaiva vuxna patienter

STARTMRK (randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie) utvärderade säkerheten och antiretroviral aktivitet hos raltegravir 400 mg två gånger dagligen jämfört med efavirenz 600 mg vid sänggåendet, i kombination med emtricitabin (+) tenofovir, hos behandlingsnaiva hiv-infekterade patienter med hiv-RNA >5000 kopior/ml. Vid randomisering stratifierades patienterna med avseende på hiv-RNA-nivå vid screening (≤50 000 kopior/ml; och >50 000 kopior/ml) samt hepatit B eller C-status (positiv eller negativ).

Demografiska data (kön, ålder och ursprung) och utgångskaraktäristika var jämförbara hos gruppen som fick raltegravir 400 mg två gånger dagligen och gruppen som fick efavirenz 600 mg vid sänggåendet.

Resultat av analys vid vecka 48 och vecka 240

När det gäller det primära effektmåttet var andelen (%) patienter som uppnått hiv-RNA <50 kopior/ml vid vecka 48, 241/280 (86,1%) hos gruppen som behandlades med raltegravir och 230/281 (81,9%) hos gruppen som behandlades med efavirenz. Behandlingsskillnaden (raltegravir - efavirenz) var 4,2% med tillhörande 95% CI (-1,9, 10,3) vilket fastställde att raltegravir inte är sämre än efavirenz (p-värde för non-inferiority <0,001). Vid vecka 240 var behandlingsskillnaden (raltegravir - efavirenz) 9,5% med tillhörande 95% CI (1,7,

17,3). Resultat från STARTMRK vecka 48 och 240 för patienter som behandlades med den rekommenderade dosen raltegravir 400 mg två gånger dagligen visas i tabell 3.

Tabell 3
Effektresultat vid vecka 48 och vecka 240

STARTMRK Studie	Vecka 48		Vecka 240	
	Raltegravir 400 mg två gångar dagligen	Efavirenz 600 mg vid sänggåendet	Raltegravir 400 mg två gångar dagligen	Efavirenz 600 mg vid sänggåendet
	(N = 281)	(N = 282)	(N = 281)	(N = 282)
Procent hiv-RNA < 50 kopior/ml (95% CI)				
Alla patienter [†]	86 (81, 90)	82 (77, 86)	71 (65, 76)	61 (55, 67)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	91 (85, 95)	89 (83, 94)	70 (62, 77)	65 (56, 72)
≤ 100 000 kopior/ml	93 (86, 97)	89 (82, 94)	72 (64, 80)	58 (49, 66)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	84 (64, 95)	86 (67, 96)	53 (37, 77)	77 (58, 90)
> 50 och	89 (81, 95)	86 (77, 92)	67 (57, 76)	60 (50, 69)
≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	94 (89, 98)	92 (87, 96)	76 (68, 82)	60 (51, 68)
Viral Subtyp Clade B	90 (85, 94)	89 (83, 93)	71 (65, 77)	59 (52, 65)
Icke-Clade B	96 (87, 100)	91 (78, 97)	68 (54, 79)	70 (54, 82)
Genomsnittlig förändring av CD4-cellantal (95% CI), celler/mm³				
Alla patienter [‡]	189 (174, 204)	163 (148, 178)	374 (345, 403)	312 (284, 339)
Utgångskaraktäristika [‡]				
Hiv-RNA > 100 000 kopior/ml	196 (174, 219)	192 (169, 214)	392 (350, 435)	329 (293, 364)
≤ 100 000 kopior/ml	180 (164, 200)	134 (115, 153)	350 (312, 388)	294 (251, 337)
CD4-cellantal ≤ 50 celler/mm ³	176 (122, 218)	152 (123, 180)	304 (209, 399)	314 (242, 386)
> 50 och	192 (159, 217)	175 (151, 198)	413 (360, 465)	306 (264, 348)
≤ 200 celler/mm ³				
> 200 celler/mm ³	190 (168, 212)	157 (134, 181)	358 (321, 395)	316 (272, 359)
Viral Subtyp Clade B	187 (170, 204)	164 (147, 181)	380 (346, 414)	303 (272, 333)
Icke-Clade B	189 (153, 225)	156 (121, 190)	332 (275, 388)	329 (260, 398)

[†] Avbruten behandling räknas som terapivikt: patienter som avbröt behandlingen i förtid tillskrivs terapivikt därefter. Andelen (%) patienter med behandlingssvar och tillhörande 95% konfidensintervall (CI) rapporteras.

[‡] Vid analys justerad för prognostiska faktorer, extrapolerades brist på virologiskt svar för att bestämma andelen individer med <50 respektive <400 viruskopior/ml. För medelförändring av CD4-tal, extrapolerades baslinjevärdet hos dem som inte svarat virologiskt.

Anmärkningar: Analysen baseras på alla tillgängliga data.
Raltegravir och efavirenz administrerades med emtricitabin (+) tenofovir.

Pediatrisk population

DUTREBS ska inte användas till barn under 6 års ålder eller till patienter som väger mindre än 30 kg eftersom dosen till denna patientpopulation är baserad på kroppsvikt (se avsnitt 5.2).

IMPAACT P1066 är en öppen multicenterstudie i fas I/II för att utvärdera den farmakokinetiska profilen, säkerheten, tolerabiliteten och effekten av raltegravir hos hiv-infekterade barn. Studien inkluderade 126 behandlingserfarna barn och ungdomar i åldern 2 till 18 år. Patienterna stratifierades efter ålder, ungdomar inkluderades först och därefter successivt yngre barn. Patienterna behandlades med antingen 400 mg tablettformuleringen (i åldern 6 till 18 år) eller tugtablettformuleringen (i åldern 2 till 12 år). Raltegravir administrerades med en optimerad bakgrundsbehandling.

Det initiala dosfinnarstadiet inkluderade en utförlig farmakokinetisk utvärdering. Val av dos baserades på att få liknande exponering av raltegravir i plasma och dalvärdeskoncentration som observerats hos vuxna samt acceptabel kortsiktig säkerhet. Efter dosbestämning inkluderades ytterligare patienter för utvärdering av långsiktig säkerhet, tolerabilitet och effekt. Av de 126 patienterna fick 96 den rekommenderade dosen av raltegravir (se avsnitt 4.2).

Tabell 4
Utgångskaraktäristika och effekresultat vid vecka 24 och 48 från IMPAACT P1066 (i åldern 2 till 18 år)

Parameter	Final dospopulation	
	N = 96	
Demografiska data		
Ålder (år), median [intervall]	13 [2-18]	
Manligt kön	49%	
Etniskt ursprung		
Kaukasisk	34%	
Svart	59%	
Utgångskaraktäristika		
Plasma hiv-1 RNA (log ₁₀ kopior/ml), medel [intervall]	4,3 [2,7-6]	
CD4-cellantal (celler/mm ³), median [intervall]	481 [0-2361]	
CD4-procent, median [intervall]	23,3% [0-44]	
Hiv-1 RNA > 100 000 kopior/ml	8%	
CDC hiv-kategori B eller C	69%	
Tidigare ART-användning per klass		
NNRTI	78%	
PI	83%	
	Vecka 24	Vecka 48
Respons		
Uppnått ≥ 1 log ₁₀ hiv-RNA minskning från ursprungsvärde eller < 400 kopior/ml	72%	79%
Uppnått hiv-RNA < 50 kopior/ml	54%	57%
Medelökning av CD4-cellantal (%) från utgångsvärdet	119 celler/mm ³ (3,8%)	156 celler/mm ³ (4,6%)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den komparativa biotillgängligheten för DUTREBIS (150 mg lamivudin/300 mg raltegravir) kombinationstablett med fast dos bedömdes i förhållande till de enskilda komponenterna administrerade samtidigt (150 mg lamivudin och 400 mg raltegravir) hos 108 friska försökspersoner. Lamivudin i kombinationstabletten med fast dos var bioekvivalent med lamivudin (ensam substans) efter administrering som enskild komponent. Raltegravir i kombinationstabletten med fast dos var inte bioekvivalent med avseende på C₁₂, men baserat på PK/PD-modellering förväntas inga kliniskt betydelsefulla skillnader. Exponeringen av raltegravir efter administrering av kombinationstabletten med fast dos jämförts med administrering av raltegravir som enskild komponent.

Absorption

Vid administrering av DUTREBIS absorberas raltegravir med ett T_{max} på cirka 1 timme vid fasta. Detta är något snabbare än poloxamerformuleringen av raltegravir, som har ett T_{max} på cirka 3 timmar. Biotillgängligheten för raltegravirkomponenten i DUTREBIS vid fasta är cirka 60%, vilket är något högre än biotillgängligheten för raltegravir i poloxamerformuleringen och som är förklaringen till skillnaden i dosen av raltegravir. Efter absorptionen är distributionen, metabolismen och utsöndringen av lamivudin och raltegravir likartade dem för de individuellt administrerade referenskomponenterna som beskrivs i följande stycken.

Lamivudin absorberas väl från magtarmkanalen. Biotillgängligheten hos vuxna efter oralt intaget lamivudin är normalt mellan 80 och 85%. Efter oral administrering uppnås maximal serumkoncentration (C_{max}) efter i genomsnitt cirka en timme (t_{max}). Baserat på data hämtat från en studie på friska frivilliga, är medelvärdet (CV) av C_{max} och C_{min} för lamivudin i plasma efter en terapeutisk dos på 150 mg 2 gånger dagligen 1,2 mikrogram/ml (24%) respektive 0,09 mikrogram/ml (27%). Medelvärdet (CV) av AUC över ett dosintervall på 12 timmar är 4,7 mikrogram•timme/ml (18%). Vid en terapeutisk dos på 300 mg 1 gång dagligen är medelvärdet för C_{max}, C_{min} och 24-

timmars AUC 2,0 mikrogram/ml (26%), 0,04 mikrogram/ml (34%) respektive 8,9 mikrogram•timme/ml (21%).

Kombinationsbehandling med zidovudin ökar exponeringen av zidovudin med 13% och $C_{\max}$ ökar med 28%. Detta anses inte ha någon betydelse för patientens säkerhet och därför behövs ingen dosjustering.

Hos friska försökspersoner som fått orala engångsdoser av raltegravir i fastande tillstånd ökar AUC och $C_{\max}$ för raltegravir proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100-1600 mg. C_{12h} för raltegravir ökar proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100-800 mg och ökar något mindre än proportionellt mot dosen inom dosintervallet 100-1600 mg. Dosproportionalitet hos patienter har inte fastställts.

När raltegravir doseras två gånger dagligen uppnås farmakokinetiskt steady-state snabbt, inom ungefär de första 2 dagarna med dosering. Det sker ingen eller en liten ackumulering i AUC och $C_{\max}$, men tecken finns på lätt ackumulering i C_{12h} .

Generellt sågs en betydande inter- och intrapersonell variabilitet vad gäller farmakokinetiken för raltegravir. För den C_{12h} som sågs i BENCHMRK 1 och 2 var variationskoefficienten (CV) för den interpersonella variabiliteten = 212% och för den intrapersonella variabiliteten = 122%. Källor till variabilitet i studien BENCHMRK kan inkludera skillnader vad gäller samtidig administrering med mat och samtidig medicinering. Sammantaget visade resultaten av kliniska farmakologistudier med DUTREBIS likartade läkemedelsexponeringar som med de enskilda komponenterna lamivudin och raltegravir, inklusive likartad variabilitet i C_{12h} och $C_{\max}$ för raltegravir. De farmakokinetiska egenskaperna, användningen till särskilda populationer och läkemedelsinteraktionerna för var och en av de enskilda komponenterna (lamivudin och raltegravir) gäller för DUTREBIS.

En öppen, randomiserad, tvåperiods crossover-studie med engångsdos bedömde effekten av en fettrik måltid på DUTREBIS givet till 20 friska manliga och kvinnliga försökspersoner. Likartade AUC-värden för icke-fastande och fastande tillstånd och något lägre $C_{\max}$ (23% för raltegravir och 21% för lamivudin) observerades med DUTREBIS. Dessutom observerades högre C_{12h} -nivåer (20% för raltegravir och 53% för lamivudin). Dessa förändringar anses inte kliniskt betydelsefulla och därför kan DUTREBIS ges med eller utan mat.

Distribution

Intravenösa studier med lamivudin har visat att den genomsnittliga distributionsvolymen är 1,3 l/kg. Den observerade halveringstiden i eliminationsfasen är 5-7 timmar. Genomsnittligt systemiskt clearance av lamivudin är ungefär 0,32 l/timme/kg och sker huvudsakligen renalt (>70%) via katjontransportsystemet (organic cationic transport system).

Lamivudins farmakokinetik är linjär i terapeutiska doser och uppvisar begränsad bindning till det viktigaste plasmaproteinet albumin (<16-36% till serumalbumin i *in vitro*-studier).

Begränsade data visar att lamivudin passerar till centrala nervsystemet och når cerebrospinalvätskan. Genomsnittlig kvot av likvor/serumkoncentration av lamivudin 2-4 timmar efter peroral administrering var cirka 0,12. Den verkliga omfattningen av penetrationen är okänd liksom dess kliniska betydelse.

Raltegravir är bundet till humant plasmaprotein till cirka 83% inom koncentrationsintervallet 2-10 μM .

Raltegravir passerade med lätthet moderkakan hos råttor, men penetrerade inte hjärnan i någon märkbar utsträckning.

I två studier med hiv-1-infekterade patienter behandlade med raltegravir 400 mg två gånger dagligen, kunde raltegravir lätt detekteras i cerebrospinalvätskan. I den första studien (n=18), var koncentrationen i cerebrospinalvätskan i median 5,8% (intervall 1 till 53,5%) av den motsvarande plasmakoncentrationen. I den andra studien (n=16) var koncentrationen i cerebrospinalvätskan i

median 3% (intervall 1 till 61%) av den motsvarande plasmakoncentrationen. Dessa andelar i median är cirka 3 till 6 gånger lägre än den fria fraktionen raltegravir i plasma.

Metabolism och utsöndring

Den aktiva formen av lamivudin, intracellulärt lamivudintrifosfat, har en förlängd terminal halveringstid i cellen (16 till 19 timmar) jämfört med lamivudins halveringstid i plasma (5 till 7 timmar).

Lamivudin utsöndras huvudsakligen i oförändrad form via njurarna. Sannolikheten för metabola interaktioner av lamivudin med andra läkemedel är liten beroende på den begränsade levermetabolismen (5-10%) och den låga plasmaproteinbindningen.

Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att elimineringen av lamivudin påverkas av försämrad njurfunktion. DUTREBIS ska inte ges till patienter med kreatininclearance lägre än 50 ml/min (se avsnitt 4.2).

Interaktion med trimetoprim, som ingår i trimisulfa, orsakar 40-procentig ökning av lamivudinexponeringen vid terapeutiska doser. Trots detta behöver dosen inte justeras såvida inte patienten även har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.5 och 4.2). Administrering av trimisulfa tillsammans med lamivudin till patienter med nedsatt njurfunktion bör ske först efter noggrant övervägande.

Den apparenta terminala halveringstiden för raltegravir är ungefär 9 timmar, med en kortare halveringstid i α -fasen (~ 1 timme), vilken står för en stor del av AUC. Efter administrering av en peroral dos radiomärkt raltegravir utsöndrades cirka 51% och 52% av dosen i feces respektive urinen. I feces förekom enbart raltegravir, varav merparten troligen härrör från hydrolys av raltegravirglukuronid som utsöndrats i gallan enligt observationer i prekliniska djurmodeller. Två komponenter, raltegravir och raltegravirglukuronid, sågs i urinen, och svarade för cirka 9% respektive 23% av dosen. Den huvudsakliga cirkulerande beståndsdelen var raltegravir som svarade för cirka 70% av den totala radioaktiviteten. Den återstående radioaktiviteten i plasma härrörde från raltegravirglukuronid. Studier som använder icke-selektiva kemiska hämmare och cDNA-uttryckta UDP-glukuronosyltransferaser (UGT) visar att UGT1A1 är det huvudsakliga enzym som svarar för bildandet av raltegravirglukuronid. Följaktligen indikerar data att den huvudsakliga mekanismen för clearance av raltegravir hos människor är UGT1A1-medierad glukuronidering.

UGT1A1-polymorfism

I en jämförelse av 30 försökspersoner som fick raltegravir med *28/*28-genotyp och 27 försökspersoner med vildtyps-genotyp, uppgick det geometriska medelvärdet av kvoten (90% CI) för AUC till 1,41 (0,96, 2,09) och det geometriska medelvärdet av kvoten för C_{12h} till 1,91 (1,43, 2,55). Dosjustering anses inte nödvändigt hos personer med reducerad UGT1A1-aktivitet på grund av genetisk polymorfism.

Särskilda populationer

Pediatrik population

Farmakokinetiken för DUTREBIS i den pediatrika patientpopulationen har inte undersökts i kliniska studier. DUTREBIS ska inte användas till barn under 6 års ålder eller till patienter som väger mindre än 30 kg eftersom dosen till denna patientpopulation är baserad på kroppsvikt,

Doseringsregimen för lamivudinkomponenten i DUTREBIS i den pediatrika populationen är densamma som doseringsregimen för den enskilda komponenten (EPIVIR).

Raltegravirkomponenten i DUTREBIS (300 mg raltegravir) kombinationstablett med fast dos visades inte vara ekvivalent med avseende på C_{12} , men baserat på PK/PD-modellering förväntas inga kliniskt betydelsefulla skillnader i exponeringen av raltegravir. Baserat på modellering och simulering med användning av farmakokinetiska data för raltegravir hos vuxna, beräknades farmakokinetiken för

raltegravir i DUTREBIS leda till exponeringar hos barn som tidigare har visats vara säkra och effektiva hos vuxna.

Farmakokinetiken för DUTREBIS hos barn under 6 års ålder har inte fastställts.

Äldre

Ingen åldersbaserad dosjustering av DUTREBIS är nödvändig. Farmakokinetiken för lamivudin efter administrering till patienter över 65 år har inte studerats men det fanns ingen kliniskt betydelsefull ålderseffekt på raltegravirs farmakokinetik i den studerade åldersgruppen (19 till 71 år, med ett fåtal (8) personer över 65 år).

Kön, etniskt ursprung och BMI

Ingen dosjustering av DUTREBIS krävs på grund av kön, etniskt ursprung eller BMI. Inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader sågs för raltegravir på grund av kön, etniskt ursprung eller kroppsmasseindex (BMI) hos vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Ingen studie har utförts med DUTREBIS på försökspersoner med njurinsufficiens. Rekommendationerna bygger på tillgängliga data för de enskilda komponenterna. DUTREBIS ska inte ges till patienter med kreatininclearance <50 ml/min. Njurfunktionen ska övervakas hos patienter med risk för nedsatt njurfunktion. Om kreatininclearance sjunker till <50 ml/min ska DUTREBIS bytas ut mot en behandling med de enskilda komponenterna (lamivudin och raltegravir). Se produktresuméerna för de enskilda komponenterna i DUTREBIS för doseringsanvisningar. Eftersom det inte är känt i vilken grad DUTREBIS kan dialyseras, ska dosering före dialysbehandling undvikas (se avsnitt 4.2).

Lamivudins farmakokinetiska egenskaper har fastställts i en liten grupp av hiv-1-infekterade vuxna med nedsatt njurfunktion.

Exponeringen (AUC_{∞}), $C_{\max}$ och halveringstiden ökade med minskande njurfunktion (manifesterad som kreatininclearance). Apparent totalt oralt clearance (Cl/F) av lamivudin minskade när kreatininclearance minskade. $T_{\max}$ påverkades inte signifikant av njurfunktionen.

För raltegravir är njurclearance av oförändrat läkemedel en mindre betydelsefull elimineringsväg. En studie av farmakokinetiken för raltegravir utfördes på vuxna patienter med svår njursvikt. Dessutom utvärderades njursvikt i den sammansatta farmakokinetikanalysen. Det fanns inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader mellan patienter med svår njursvikt och friska försökspersoner.

Nedsatt leverfunktion

Ingen studie har utförts med DUTREBIS på försökspersoner med leversvikt. Rekommendationerna bygger på tillgängliga data för de enskilda komponenterna. Ingen dosjustering av DUTREBIS behövs för patienter med lätt till måttlig leversvikt.

Lamivudins farmakokinetiska egenskaper har fastställts hos vuxna med nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiska parametrar påverkades inte av minskande leverfunktion. Därför behövs ingen dosjustering av lamivudin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Säkerhet och effekt för lamivudin har inte fastställts hos patienter med dekompenenserad leversjukdom.

Raltegravir elimineras huvudsakligen via glukuronidering i levern. Hos vuxna sågs inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader mellan patienter med måttlig leversvikt och friska försökspersoner. Effekten av svår leversvikt på raltegravirs farmakokinetik har inte studerats (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Farmakokinetik hos gravida kvinnor

Lamivudins farmakokinetik under den senare delen av graviditeten var likartad den hos icke-gravida kvinnor efter peroral administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga djurstudier har utförts med DUTREBIS. Följande data bygger på fynd i separata studier med de enskilda komponenterna i DUTREBIS (lamivudin och raltegravir).

Administrering av lamivudin i höga doser till djur var inte förenade med någon omfattande organtoxicitet. Vid de högsta dosnivåerna fann man vissa tecken på påverkan på lever- och njurfunktion och i vissa fall dessutom minskad levervikt. De observerade kliniskt relevanta effekterna var en reduktion av antalet röda blodkroppar och neutropeni.

Icke-kliniska toxikologistudier, inkluderande gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, effekter på utveckling och juvenil toxicitet, har utförts med raltegravir på möss, råttor, hundar och kaniner. Effekter vid exponeringsnivåer betydligt högre än vid kliniska exponeringsnivåer visar inga särskilda risker för människa.

Mutagenicitet

Lamivudin var inte mutagen i bakterietest men liksom många nukleosidanaloger påvisades aktivitet i cytogenetiskt test *in vitro* och i muslymfomtest. Lamivudin var inte gentoxiskt *in vivo* i doser som gav omkring 40-50 gånger högre plasmakoncentrationer än de förväntade kliniska plasmanivåerna. Eftersom lamivudins mutagena aktivitet *in vitro* inte kunnat bekräftas i *in vivo*-tester, bedöms det inte föreligga någon risk för gentoxicitet hos patienter som genomgår behandling med lamivudin.

En transplacentär gentoxicitetsstudie utförd på apor jämförde zidovudin enbart med kombinationen av zidovudin och lamivudin vid exponering som motsvarar den hos människa. Studien visade att foster som exponerades *in utero* för kombinationen upprätthöll en högre grad av inkorporering av nukleosidanalogs-DNA i ett flertal organ hos fostren och visade belägg för mer telomerförkortning än hos dem som enbart exponerats för zidovudin. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Inga tecken på mutagenicitet eller gentoxicitet sågs i mikrobiella mutagenes-(Ames)-tester *in vitro*, *in vitro*-tester av DNA-skador med alkalisk elucering eller i *in vitro*- och *in vivo*-studier av kromosomavvikelser utförda med raltegravir.

Karcinogenicitet

Resultat från långtidsstudier på råttor och möss påvisade ingen karcinogenicitet som har relevans för människa.

En karcinogenicitetsstudie med raltegravir hos möss visade ingen karcinogen potential. Vid de högsta dosnivåerna, 400 mg/kg/dygn hos honor och 250 mg/kg/dygn hos handjur, var den systemiska exponeringen jämförbar med den vid en terapeutisk dos om 400 mg två gånger dagligen. Hos råttor sågs tumörer (skivetitelkarcinom) i nos/nasofarynx vid 300 och 600 mg/kg/dygn hos honråttor och vid 300 mg/kg/dygn hos hanråttor. Dessa neoplasier kan bero på lokal deposition och/eller aspiration av läkemedel i nosens/nasofarynx slemhinna under oral tillförsel via sond med kronisk irritation och inflammation som följd; fynden är troligtvis av begränsad betydelse för den avsedda kliniska användningen. Vid dosnivåer där ingen negativ effekt sågs (NOAEL), var den systemiska exponeringen jämförbar med den vid en terapeutisk dos om 400 mg två gånger dagligen. Gängse gentoxicitetsstudier för bedömning av mutagenicitet och klastogenicitet var negativa.

Utvecklingstoxicitet

Raltegravir var inte teratogent i studier avseende utvecklingstoxicitet på råttor och kaniner.

En lätt ökning av incidensen av övertaliga revben sågs hos råttungar vars mödrar hade exponerats för raltegravir vid cirka 4,4 gånger human exponering vid 400 mg två gånger dagligen baserat på AUC_{0-24 h}. Inga utvecklingseffekter sågs vid 3,4 gånger human exponering vid 400 mg två gånger dagligen baserat på AUC_{0-24 h} (se avsnitt 4.6). Likartade effekter sågs inte hos kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hypromellos, 2910

Kroskarmellosnatrium

Laktosmonohydrat

Kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Triacetin

Gul järnoxid

Indigokarmin-aluminiumlack (E132)

Titandioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter första öppnandet av förpackningen är hållbarheten 30 dagar, under 30°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktsärligt.

Förvaringsanvisningar efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddad förslutning (HDPE) och induktionsförsegling av folie.

Förpackningsstorlek: 1 burk innehållande 60 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme Limited

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/995/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmdragerade tabletter
lamivudin/raltegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg lamivudin och 300 mg raltegravir (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utgått

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/15/995/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

DUTREBIS

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Burkens etikett

1. LÄKEMEDELTS NAMN

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmdragerade tabletter
lamivudin/raltegravir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg lamivudin och 300 mg raltegravir (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

MSD + logo

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/15/995/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

DUTREBIS 150 mg/300 mg filmdragerade tabletter lamivudin/raltegravir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

Om du är förälder till ett barn som tar DUTREBIS, läs denna information noga tillsammans med ditt barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal, eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad DUTREBIS är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar DUTREBIS
3. Hur du tar DUTREBIS
4. Eventuella biverkningar
5. Hur DUTREBIS ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad DUTREBIS är och vad det används för

Vad DUTREBIS är

DUTREBIS är ett antiretroviralt läkemedel som används för att behandla infektion med humant immunbristvirus (hiv). Det innehåller de aktiva substanserna lamivudin och raltegravir:

- Lamivudin tillhör en grupp läkemedel som kallas nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare (NRTI).
- Raltegravir tillhör en grupp läkemedel som kallas hiv-integrashämmare.

Vad DUTREBIS används för

DUTREBIS används för att behandla hiv (humant immunbristvirus). Hiv är det virus som orsakar förvärvat immunbristsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome - AIDS).

DUTREBIS används i kombination med andra läkemedel för att behandla hiv-infekterade vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder som väger minst 30 kg. Din läkare har ordinerat DUTREBIS för att hjälpa till att hålla din hiv-infektion under kontroll.

Hur DUTREBIS fungerar

När DUTREBIS används tillsammans med andra läkemedel kan det:

- minska mängden hiv i blodet (s.k. "viral load")
- öka antalet CD4-celler (en typ av vita blodkroppar som spelar en viktig roll i människans immunsystem för att motverka infektion).

Att minska mängden hiv i blodet kan medverka till att hålla ditt immunsystem friskt. Detta innebär att din kropp lättare kan bekämpa infektioner.

DUTREBIS bidrar också till att stoppa produktionen av ett enzym som kallas "hiv-integras". Hiv behöver detta enzym för att föröka sig.

DUTREBIS kan inte bota hiv-infektionen.

2. Vad du behöver veta innan du tar DUTREBIS

Ta inte DUTREBIS:

- om du är allergisk mot lamivudin, raltegravir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar DUTREBIS om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Kom ihåg att DUTREBIS inte kan bota hiv-infektion. Detta innebär att du även i fortsättningen kan få infektioner eller andra sjukdomar som är förknippade med hiv om du inte tar DUTREBIS enligt läkarens anvisningar.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar DUTREBIS om:

- du tidigare haft depression eller psykisk sjukdom. Depression inklusive självmordstankar och självmordshandlingar har rapporterats hos vissa patienter som tar raltegravir (ett av läkemedlen i DUTREBIS), särskilt hos patienter som tidigare haft depression eller psykisk sjukdom.
- du har njurbesvär – din läkare kan ändra dosen genom att använda läkemedlen i DUTREBIS var för sig.
- du tidigare har haft problem med din lever, inklusive hepatit B eller C. Din läkare kan utvärdera hur allvarig din leversjukdom är före beslut om du kan använda detta läkemedel. Sluta inte att ta DUTREBIS utan att ha rådfrågat din läkare.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar DUTREBIS om något av det ovanstående gäller dig (eller om du är osäker).

Överföra hiv till andra

Hiv-infektion sprids genom kontakt via blod eller sexuell kontakt med en person som har hiv. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, även om risken minskar vid effektiv behandling. Diskutera med din läkare om nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Var uppmärksam på biverkningar

DUTREBIS kan orsaka vissa biverkningar som du behöver diskutera med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Information om biverkningar finns i avsnitt 4.

Hudproblem

Kontakta omedelbart läkare om du får hudutslag. Svåra och livshotande hudreaktioner och allergiska reaktioner har rapporterats hos några patienter som tagit raltegravir (ett av läkemedlen i DUTREBIS).

Muskelproblem

Kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever oförklarlig muskelsmärta, muskelömheter eller muskelsvaghet under behandling med detta läkemedel.

Infektioner

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker några symtom på infektion, såsom

- feber och/eller sjukdomskänsla.

Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner uppträda kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligen på en förbättring av kroppens immunsvär, vilket gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom.

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan uppträda flera månader efter att behandlingen påbörjades.

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som:

- muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrning eller hyperaktivitet.

Mjölksyraacidosis

Vissa personer som tar DUTREBIS eller liknande läkemedel kan få en biverkning som kallas mjölksyraacidosis och en svullen lever. Mjölksyraacidosis orsakas av en ansamling av mjölksyra i kroppen. Detta är sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer) och om biverkningen uppstår, gör den ofta det efter några månaders behandling. Mjölksyraacidosis kan vara livshotande och leda till organsvikt.

- Risken för mjölksyraacidosis är större hos personer med leverproblem och hos personer som är överviktiga, särskilt kvinnor.

Läkaren kommer att kontrollera dig med avseende på tecken på mjölksyraacidosis under behandlingen. Tala omedelbart om för läkaren om du får något av följande tecken på mjölksyraacidosis eller några andra symtom som oroar dig:

- djup, snabb och försvårad andhämtning, dåsighet, domningar eller svaghet i armar eller ben, illamående eller kräkningar, ont i magen.

Skelettbesvär

Vissa patienter som får kombinationsbehandling mot hiv kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Långvarig hiv-behandling, svår nedsättning av immunförsvaret, övervikt, alkoholkonsumtion och användning av kortikosteroider kan öka denna risk.

Tala om för din läkare om du märker något av följande tecken på osteonekros:

- Stelhet, värk och smärta i lederna (särskilt i höft, knä och armar) och svårighet att röra sig.

Förändrad kroppsform

Tala med din läkare om du märker förändringar i din kroppsform. Personer som tar antiretrovirala läkemedel kan märka att kroppsformen förändras. Det beror på en omfördelning av fett:

- fett kan försvinna från ben, armar eller ansikte och extra fett kan ansamlas på buken, bröstet eller kring inre organ. Fettansamling i nacken (ibland kallad buffelpuckel) kan förekomma. Man vet ännu inte vad som orsakar dessa förändringar eller om de har några effekter på lång sikt.

Vissa personer som tar DUTREBIS eller andra antiretrovirala läkemedel kan få andra biverkningar som visar sig i blodprover:

- förhöjda halter av mjölksyra i blodet, vilket i sällsynta fall kan leda till mjölksyraacidosis, förhöjda halter av socker och fetter (triglycerider och kolesterol) i blodet, resistens mot insulin (om du har diabetes kan du därför behöva ändra din insulindos för att reglera blodsockret).

Barn och ungdomar

DUTREBIS ska inte användas av barn under 6 års ålder.

Andra läkemedel och DUTREBIS

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta för att DUTREBIS kan påverka eller påverkas av andra läkemedel.

DUTREBIS får inte tas tillsammans med följande läkemedel. Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta:

- läkemedel som innehåller lamivudin – används för att behandla hiv eller hepatit B
- läkemedel som innehåller raltegravir eller emtricitabin – används för att behandla hiv
- höga doser av trimsulfa (trimetoprim och sulfametoxazol i kombination) – används för att behandla infektioner
- trimetoprim – används för att behandla infektioner
- interferoner som tas med eller utan ribavirin – används för att behandla hepatit
- kladribin – används för att behandla hårcellsleukemi
- magsyranneutraliserande läkemedel som innehåller aluminium och/eller magnesium – används mot halsbränna. Tala med din läkare om andra läkemedel som du kan ta.

- rifampicin – används för att behandla vissa infektioner, såsom tuberkulos. Rifampicin kan sänka dina nivåer av raltegravir (ett av läkemedlen i DUTREBIS). Din läkare kan besluta att ändra din dos genom att använda läkemedlen i DUTREBIS var för sig om du tar rifampicin.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- DUTREBIS rekommenderas inte under graviditet.
- Kvinnor med hiv bör inte amma eftersom deras spädbarn kan infekteras med hiv genom bröstmjölken. Tala med din läkare om det bästa sättet att mata ditt barn.

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar något läkemedel om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Använd inte maskiner, kör inte bil eller cykla om du känner dig yr efter att ha tagit detta läkemedel.

DUTREBIS filmdragerade tabletter innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du använder detta läkemedel.

3. Hur du tar DUTREBIS

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker. DUTREBIS måste användas i kombination med andra läkemedel mot hiv.

Hur mycket du ska ta

Vuxna, barn och ungdomar

Rekommenderad dos är 1 tablett två gånger dagligen.

Intag av detta läkemedel

- Svälj tabletten hel (den får inte krossas eller tuggas).
- Detta läkemedel kan tas med eller utan mat eller dryck.

Om du har tagit för stor mängd av DUTREBIS

Ta inte fler tabletter än vad läkaren rekommenderar. Ta kontakt med läkaren om du har tagit för många tabletter.

Om du har glömt att ta DUTREBIS

- Om du glömmat en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Om du upptäcker det inom 6 timmar ska du ta din tablett omedelbart. Om du upptäcker det efter 6 timmar, ska du hoppa över den glömda tabletten och ta nästa dos som vanligt.

Om du slutar att ta DUTREBIS

Det är viktigt att du använder DUTREBIS exakt som din läkare har instruerat. Sluta inte ta läkemedlet eftersom:

- Det är mycket viktigt att du tar alla hiv-läkemedel som du har ordinerats och vid rätt tidpunkt på dagen. Detta bidrar till att läkemedlen fungerar bättre. Det minskar också risken för att dina läkemedel slutar fungera mot hiv (s.k. läkemedelsresistens).
- När dina DUTREBIS-tabletter börjar ta slut ska du se till att få mer från läkaren eller apoteket. Anledningen är att det är mycket viktigt att du inte blir utan läkemedlet, även om det bara är en kort tid. Ett kort uppehåll i medicineringen kan vara tillräckligt för att mängden virus i blodet ska öka. Detta kan betyda att hiv-viruset kan utveckla resistens mot DUTREBIS och därför bli svårare att behandla.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

DUTREBIS innehåller två läkemedel: lamivudin och raltegravir. Biverkningarna av de två läkemedlen i DUTREBIS anges nedan,

Allvarliga biverkningar

Kontakta en läkare omedelbart om du observerar något av följande:

Dessa är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- herpesinfektioner inklusive bältros
 - blodbrist även sådan orsakad av lågt järnvärde
 - tecken och symtom på infektion eller inflammation
 - psykisk störning
 - självmordsavsikt eller -försök
 - magsäcksinflammation
 - leverinflammation (hepatit); när hepatit orsakar symtom kan de innefatta: buksmärta, illamående och kräkningar, minskad aptit, gulsot; vilket är när huden eller ögonvitan blir gul
 - leversvikt (levern slutar fungera vilket kan orsaka kraftiga blödningar, svullnad och andningsproblem)
 - allergiskt utslag (inklusive röda prickar eller hudfläckar, ibland med blåsbildning och svullnad av huden)
 - vissa njurproblem, inklusive tillstånd där njurarna förlorar förmågan att ta bort avfall och överflödigt vatten från blodet. När avfall och vätskor ansamlas påverkas andra kroppssystem vilket kan leda till komplikationer
 - läkemedelsintag i större mängder än vad som rekommenderats
- Dessa är sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)
- mjölksyraacidosis – tecken är djup andning, försvårad andhämtning, dåsighet, domningar eller svaghet i armar eller ben, illamående eller kräkningar, magont.

Kontakta en läkare omedelbart om du observerar någon av biverkningarna ovan.

Övriga biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- huvudvärk, yrsel
- illamående eller kräkningar, diarré, magont
- trötthet, tröttsöshet, sömnsvårigheter (insomni)
- feber, annan sjukdomskänsla
- muskelvärk och muskelbesvär, ledvärk
- hosta, irriterad eller rinnande näsa
- hudutslag, håravfall (alopeci)
- minskad aptit
- onormala drömmar, mardrömmar, onormalt beteende, känsla av djup ledsamhet och värdelöshet
- svindel
- väderspänning, ökad gasbildning i magen eller tarmen, matsmältningsbesvär, rapningar
- hudutslag (inträffar oftare vid kombination med darunavir)
- förhöjda levervärden vid blodprover, onormala vita blodkroppar, förhöjda halter av blodfetter (såsom kolesterol och triglycerider), förhöjda nivåer av enzymer från spottkörtel eller bukspottkörteln

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- infektion i hårsäckarna, influensa, hudinfektion på grund av virus, övre luftvägsinfektion (t ex inflammation i näshålan eller bihålorna som ligger runt näsan, vanlig förkylning), lymfkörtelinfektion (körtel i halsen, armhålan eller ljumsken)
- vårtor
- lågt antal vita blodkroppar som bekämpar infektion, smärtande eller svullna körtlar (lymfkörtlar) på halsen, i armhåla och ljumske
- allergisk reaktion
- ökad aptit, diabetes, höga blodsockerhalter, överdriven törst, kraftig viktnedgång, kroppsfettsrubbing
- oro, förvirring, nedstämdhet, humörförändringar, panikattacker
- minnesförlust, smärta i handen till följd av tryck på nerver, uppmärksamhetsstörning, yrsel vid snabba förändringar av kroppsställningen, smakförändringar, ökad sömnhet, brist på energi, glömska, migrän, nedsatt beröringskänsl, domningar eller svaghet i armar och/eller ben, krypningar, sömnhet, spänningshuvudvärk, darrningar, dålig sömnkvalitet
- synstörningar
- surr, susningar, visslingar, ringningar eller andra ihållande ljud i öronen
- hjärklappning, långsamma hjärtslag, snabba eller oregelbundna hjärtslag
- vallningar, högt blodtryck
- hes eller ansträngd röst, näsblödningar, nästäppa
- smärta i övre delen av buken, obehagskänsla i ändtarmen, förstoppning, muntorrhet, halsbränna, sväljningssmärta, inflammation i bukspottkörteln (pankreatit), sår eller ömhet i magen eller övre tarmen, blödning från ändtarmen, obehag från magen, tandkötsinflammation, svullen, röd och öm tunga
- fetthinlagring i levern
- akne, ovanlig förlust eller uttunning av håret, hudrodnad, ovanlig fettfördelning på kroppen som kan innebära minskat fett på benen, armarna och i ansiktet samt ökat bukfett, överdriven svettning, nattsvettningar, förtjockad hud med klåda på grund av upprepat kliande, sår på huden, torr hud
- ryggsmärta, skelett/muskelsmärta, muskelömhet eller svaghet, nackvärk, smärta i armar eller ben, inflammation i senfästerna, minskad mängd av benmineraler
- njursten, ökat behov av att urinera på natten, njurcysta
- svårighet att få erektion, bröstförstoring hos män, klimakteriesymtom
- obehag i bröstet, frossa, ansiktssvullnad, nervositet, knöl i halsen, svullna händer, fotleder eller fötter, värk
- blodprov som visar lågt antal blodplättar (blodkroppar som får blodet att koagulera), blodprov som visar nedsatt njurfunktion, förhöjd halt av muskelenzymer i blodet, socker i urinen, röda blodkroppar i urinen, viktuppgång, ökat midjemått, lågt blodprotein (albumin), förlängd koagulationstid, blodprov som visar lågt antal röda blodkroppar (anemi)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad i ansiktet, tungan eller halsen vilket kan leda till svårigheter att svälja eller att andas
- nedbrytning av muskelvävnad
- leverproblem som gulfärgning av huden eller ögonvitorna, svullen lever eller fettlever
- blodprov som visar en ökning av ett enzym som kallas amylas

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- blodprov som visar att benmärgen inte kan producera nya röda blodkroppar (ren erythrocytopeni)

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

- hyperaktivitet

Muskelsmärta, muskelömhet eller muskelsvaghet har rapporterats under behandling med raltegravir.

Patienter med hiv löper större risk att utveckla cancer än patienter utan sjukdomen. I kliniska studier var antalet hiv-patienter som fick raltegravir, och som utvecklade cancer, likvärdigt med patienter som fick andra hiv-läkemedel.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker någon av ovanstående biverkningar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur DUTREBIS ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på burken efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är lamivudin och raltegravir. En filmdragerad tablett innehåller 150 mg lamivudin och 300 mg raltegravir (som kalium).
- Övriga innehållsämnen är: hypromellos (2910), kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, kiseldioxid (kolloidal), magnesiumstearat och mikrokristallin cellulosa. Dessutom innehåller filmdrageringen följande inaktiva innehållsämnen: hypromellos, laktosmonohydrat, triacetin, gul järnoxid, indigokarmin-aluminiumlack (E132) och titandioxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Den filmdragerade tabletten är oval, grön och märkt med "144" på ena sidan. En förpackningsstorlek finns tillgänglig: 1 burk med 60 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.