

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DUTREBIS 150 mg/300 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de lamivudine et 300 mg de raltégravir (sous forme potassique).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 39,70 mg de lactose (sous forme monohydraté)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé ovale, vert, portant "144" sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

DUTREBIS est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans et pesant au moins 30 kg, n'ayant précédemment ou actuellement pas présenté de résistance virale aux agents antiviraux de la classe des inhibiteurs de transfert de brin médié par l'intégrase et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (voir rubriques 4.2, 4.4, et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

DUTREBIS doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux (ARV) actif (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 à 11 ans et pesant au moins 30 kg)

La dose recommandée est d'un comprimé (150 mg de lamivudine/300 mg de raltégravir) deux fois par jour.

Le raltégravir est également disponible sous la forme de comprimé à croquer pour les enfants pesant au moins 11 kg, et sous la forme de granulés pour suspension buvable pour les jeunes enfants et les nourrissons à partir de 4 semaines et pesant au moins 3 kg et moins de 20 kg. Se référer aux RCP des comprimés à croquer et des granulés pour suspension buvable pour des informations additionnelles sur la posologie.

La lamivudine est également disponible sous forme de solution buvable pour les enfants âgés de plus de trois mois et qui pèsent moins de 14 kg ou pour les patients dans l'incapacité d'avaler des comprimés.

La posologie maximale est de un comprimé deux fois par jour.

Recommandation en cas d'oubli de la dose

Si la prise de DUTREBIS est oubliée dans les 6 heures qui suivent la prise habituelle, il est recommandé au patient de prendre la dose prescrite de DUTREBIS le plus tôt possible. Si la dose oubliée est constatée plus de 6 heures après l'heure habituelle de prise, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit garder son rythme habituel.

Sujets âgés

Les informations concernant l'utilisation de la lamivudine et du raltégravir chez les sujets âgés sont limitées (voir rubrique 5.2). DUTREBIS doit donc être utilisé avec prudence dans cette population. La lamivudine étant éliminée essentiellement par voie rénale et les patients âgés étant plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, la fonction rénale doit être surveillée. Une diminution de la fonction rénale peut nécessiter le remplacement de DUTREBIS par l'administration d'un schéma avec chaque composant (lamivudine et raltégravir). Pour les instructions sur les posologies, se reporter au RCP de chaque composant de DUTREBIS.

Insuffisance rénale

DUTREBIS ne doit pas être administré chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 mL/min. La fonction rénale doit être surveillée chez les patients les plus susceptibles de présenter une diminution de celle-ci. En cas de diminution de la clairance de la créatinine à moins de 50 mL/min, DUTREBIS doit être remplacé par l'administration d'un schéma avec chaque composant (lamivudine et raltégravir). Pour les instructions sur les posologies, se reporter au RCP de chaque composant de DUTREBIS. On ne sait pas dans quelle mesure DUTREBIS peut être dialysable, par conséquent, l'administration avant une séance de dialyse doit être évitée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique de DUTREBIS n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. La sécurité et l'efficacité de la lamivudine et du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. DUTREBIS devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

DUTREBIS ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans. La posologie chez les enfants âgés de moins de 6 ans et chez les enfants pesant moins de 30 kg nécessite d'ajuster la dose en fonction du poids pour chaque composant de DUTREBIS. Pour les instructions sur les posologies, se reporter au RCP de chaque composant de DUTREBIS. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés de DUTREBIS peuvent être administrés avec ou sans aliments.

Les comprimés doivent être avalés entiers, sans les écraser ni les croquer.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de DUTREBIS en monothérapie n'est pas recommandée.

Dépression

Des cas de dépression, incluant des idées et des comportements suicidaires, ont été rapportés avec le raltégravir, particulièrement chez des patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. DUTREBIS doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.

Insuffisance rénale

DUTREBIS ne doit pas être administré chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 mL/min. La fonction rénale doit être surveillée chez les patients les plus susceptibles de présenter une diminution de celle-ci. En cas de diminution de la clairance de la créatinine à moins de 50 mL/min, DUTREBIS doit être remplacé par l'administration d'un schéma avec chaque composant (lamivudine et raltégravir) (voir rubrique 4.2). Pour les instructions sur la posologie, se reporter au RCP de chaque composant de DUTREBIS.

Infections opportunistes

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible sous lamivudine comme avec les autres traitements antirétroviraux. Une surveillance clinique étroite, par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH, demeure donc nécessaire.

Transmission du VIH

Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux actuels ne guérissent pas l'infection par le VIH et qu'ils n'ont pas démontré leur capacité à prévenir le risque de transmission du VIH par voie sanguine. Bien qu'il ait été démontré qu'un traitement antirétroviral efficace sur le plan virologique réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Afin de prévenir toute transmission, des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales.

Echec virologique et développement de résistance

Globalement, une variabilité inter et intra individuelle importante de la pharmacocinétique du raltégravir a été observée (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Le raltégravir a une barrière génétique à la résistance relativement basse. Par conséquent, chaque fois que possible, DUTREBIS doit être administré avec un autre agent antirétroviral actif afin de réduire le risque d'échec virologique et le développement de résistance (voir rubrique 5.1).

Pancréatite

De rares cas de pancréatite ont été observés avec la lamivudine. Toutefois, il n'est pas clairement établi si ces cas sont dus aux traitements antirétroviraux ou à l'infection sous-jacente par le VIH. Le traitement par DUTREBIS doit être interrompu immédiatement en cas d'apparition de signes cliniques, symptômes ou anomalies biologiques évocateurs de pancréatite.

Acidose lactique

Une acidose lactique, associée habituellement à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), telle que la lamivudine. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou neurologiques (incluant un déficit moteur).

L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale.

L'acidose lactique apparaît généralement après quelques, voire plusieurs mois de traitement.

Le traitement par inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) devra être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive, ou d'élévation rapide des taux de transaminases.

L'administration d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) devra se faire avec une prudence particulière chez tous les patients (particulièrement les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et stéatose hépatique (y compris certains médicaments et l'alcool). Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et traités par un interféron-alpha et la ribavirine sont particulièrement exposés.

Les patients à risque élevé devront faire l'objet d'une étroite surveillance.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique de DUTREBIS n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La sécurité et l'efficacité de la lamivudine et du raltégravir n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. DUTREBIS devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique, présentent une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique en cas de traitement par des associations antirétrovirales et doivent être surveillés selon les pratiques habituelles. En cas de manifestation d'une aggravation des problèmes hépatiques chez ces patients, une interruption ou un arrêt du traitement doit être envisagé.

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C

Le risque d'effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals est plus élevé chez les patients présentant une hépatite B ou C chronique recevant un traitement antirétroviral. Les médecins doivent se reporter aux recommandations thérapeutiques actuelles pour la prise en charge optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le VHB. En cas de traitement antiviral concernant de l'hépatite B ou C, se reporter également aux informations pertinentes sur le produit pour ces médicaments. Si le traitement par DUTREBIS est arrêté chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, il est recommandé de contrôler régulièrement la fonction hépatique et les marqueurs de la réplication du VHB, car l'arrêt de la lamivudine peut entraîner une exacerbation aiguë de l'hépatite.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Lipodystrophie

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase (IP) d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associés. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique 4.8).

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (anciennement appelé *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables sont souvent transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, comportement anormal). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Tout enfant exposé *in utero* à des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse, y compris les enfants séronégatifs pour le VIH, devra faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'un bilan approfondi à la recherche d'un éventuel dysfonctionnement mitochondrial devant tout signe ou symptôme évocateur.

Myopathie et rhabdomyolyse

Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés avec le raltégravir. DUTREBIS doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (voir rubrique 4.8).

Administration concomitante avec d'autres médicaments

DUTREBIS ne doit pas être administré avec d'autres médicaments contenant de la lamivudine, du raltégravir ou des médicaments contenant de l'emtricitabine.

L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de raltégravir avec des anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir. L'administration concomitante de DUTREBIS avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

DUTREBIS ne doit pas être administré en association avec la rifampicine en raison de la diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir (voir rubrique 4.5) ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Si l'administration de rifampicine ne peut être évitée, DUTREBIS peut être remplacé par un schéma avec chaque composant (lamivudine et raltégravir). Pour les instructions sur les posologies, se reporter au RCP de chaque composant de DUTREBIS.

De plus, la prudence s'impose également en cas d'administration concomitante de DUTREBIS avec d'autres inducteurs puissants de l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1.

Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères

Des réactions cutanées sévères, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, voire fatales ont été rapportées chez des patients prenant du raltégravir, en association dans la plupart des cas avec des médicaments susceptibles d'entraîner de telles réactions. Celles-ci incluent des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique. Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées et ont été caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par des dysfonctionnements d'organes, y compris une insuffisance hépatique. DUTREBIS et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès la survenue de signes ou symptômes de réactions cutanées sévères ou de réactions d'hypersensibilité tels que (mais pas exclusivement) : éruption cutanée sévère, éruption cutanée avec fièvre, malaise général, fatigue, douleur musculaire ou articulaire, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, hépatite, éosinophilie, angio-œdème. L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, devront être surveillés et un traitement médical approprié devra être initié. Un retard dans l'arrêt du traitement par DUTREBIS ou d'un des autres agents suspectés après l'apparition d'une éruption cutanée sévère peut mettre en jeu le pronostic vital.

Réactions cutanées

Des cas d'éruption cutanée ont été plus fréquemment rapportés chez les patients prétraités recevant une association comportant du raltégravir + darunavir *versus* les patients recevant du raltégravir sans darunavir ou le darunavir sans raltégravir (voir rubrique 4.8).

Lactose

DUTREBIS comprimés pelliculés contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être administré aux patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Comme DUTREBIS contient de la lamivudine et du raltégravir, toutes les interactions identifiées avec ces agents séparément peuvent survenir avec DUTREBIS. Les études d'interactions avec ces agents n'ont été réalisées qu'chez l'adulte.

Le CYP3A ne contribue pas au métabolisme de la lamivudine, ce qui rend peu probables des interactions avec les médicaments métabolisés par ce système (par exemple les IP).

Les études *in vitro* montrent que le raltégravir n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP), qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A, ni d'effet inducteur sur le CYP3A4, et qu'il n'inhibe pas le transport médié par la glycoprotéine P. Sur la base de ces données, il n'est pas attendu que le raltégravir modifie la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou de la glycoprotéine P.

La lamivudine est éliminée essentiellement par sécrétion rénale active par l'intermédiaire du système de transport des cations organiques. La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments administrés simultanément doit être prise en compte, en particulier dans le cas où la principale voie d'élimination est la sécrétion rénale active par l'intermédiaire du système de transport des cations organiques, par exemple le triméthoprime. D'autres médicaments (par exemple ranitidine, cimétidine) ne sont éliminés que partiellement par ce mécanisme et il n'a pas été observé d'interactions avec la

lamivudine. Les INTI (par exemple didanosine, zidovudine) ne sont pas éliminés par cette voie et des interactions avec la lamivudine sont peu probables.

Sur la base des études *in vitro* et *in vivo*, le raltégravir est principalement métabolisé par glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

Bien que les études *in vitro* aient indiqué que le raltégravir n'est pas un inhibiteur des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) 1A1 et 2B7, une étude clinique a suggéré la possibilité d'un certain niveau d'inhibition de l'UGT1A1 *in vivo* sur la base des effets observés sur la glucuronidation de la bilirubine. Cependant, compte tenu de son amplitude, il semble peu probable que cet effet entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement importantes.

Une variabilité inter et intra individuelle importante a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir. Les informations suivantes concernant les interactions médicamenteuses sont basées sur les valeurs des moyennes géométriques ; l'effet pour un patient donné ne peut pas être prédit avec précision.

Dans une étude d'interactions menée avec DUTREBIS et l'étravirine, il n'a pas été observé d'interaction cliniquement significative entre le raltégravir et l'étravirine par rapport au raltégravir seul. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'association de ces agents.

L'administration de triméthoprim (160 mg) et de sulfaméthoxazole (800 mg) entraîne une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine en raison du triméthoprim ; il n'y a pas d'interaction avec le sulfaméthoxazole. Il n'est cependant pas nécessaire d'adapter la posologie de la lamivudine, sauf en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). La lamivudine ne modifie pas la pharmacocinétique du triméthoprim ou du sulfaméthoxazole. Lorsque l'administration concomitante de DUTREBIS est indiquée, une surveillance clinique est nécessaire. L'administration concomitante de DUTREBIS et de fortes doses de cotrimoxazole pour le traitement des pneumonies à *Pneumocystis carinii* et de la toxoplasmose doit être évitée.

Une augmentation modérée de la C_{max} (28 %) de la zidovudine a été observée lors de l'administration concomitante avec la lamivudine. Cependant, l'exposition totale (ASC : Aire Sous la Courbe) à la zidovudine n'est pas modifiée de façon significative. La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine (voir rubrique 5.2).

In vitro, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans les études d'interactions, le raltégravir n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'étravirine, du maraviroc, du ténofovir, des contraceptifs hormonaux, de la méthadone, du midazolam ou du bocéprévir.

Dans certaines études, l'administration concomitante de raltégravir avec le darunavir a entraîné une légère diminution des concentrations plasmatiques du darunavir ; le mécanisme de cet effet est inconnu. Cependant, l'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques du darunavir ne semble pas être cliniquement significatif.

DUTREBIS ne doit pas être administré en association avec la rifampicine. La rifampicine diminue les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si l'administration concomitante de rifampicine ne peut être évitée, DUTREBIS peut être remplacé par un schéma avec chaque composant (lamivudine et raltégravir). Pour les instructions sur les posologies, se reporter au RCP de chaque composant de DUTREBIS. Le raltégravir étant métabolisé principalement par l'UGT1A1, des précautions doivent également être prises en cas d'administration concomitante de DUTREBIS avec d'autres inducteurs puissants de l'UGT1A1.

L'effet d'autres inducteurs enzymatiques puissants tels que la phénytoïne et le phénobarbital sur l'UGT1A1 n'est pas connu. Les inducteurs moins puissants (par exemple éfavirenz, névirapine, étravirine, rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés avec DUTREBIS.

L'administration concomitante de DUTREBIS avec des médicaments connus pour être des inhibiteurs puissants de l'UGT1A1 (tels que l'atazanavir) peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir. Des inhibiteurs moins puissants de l'UGT1A1 (tels que indinavir, saquinavir) peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, mais dans une moindre mesure, comparé à l'atazanavir. De plus, le ténofovir peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, cependant, le mécanisme de cet effet est inconnu (voir tableau 1). Dans les études cliniques, une grande partie des patients recevait un traitement de fond optimisé comportant l'atazanavir et/ou le ténofovir, deux médicaments entraînant des augmentations de la concentration plasmatique du raltégravir. Le profil de sécurité d'emploi observé chez ces patients recevant l'atazanavir et/ou le ténofovir a généralement été comparable au profil de sécurité d'emploi des patients ne recevant pas ces médicaments. Aucune adaptation posologique de DUTREBIS n'est donc nécessaire.

L'administration concomitante de DUTREBIS avec des anti-acides contenant des cations métalliques bivalents peut réduire l'absorption du raltégravir par chélation, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques du raltégravir. La prise d'anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium dans les 6 heures avant ou après l'administration du raltégravir a significativement diminué les concentrations plasmatiques du raltégravir. Par conséquent, l'administration concomitante de DUTREBIS avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée. L'administration concomitante de raltégravir avec un anti-acide contenant du carbonate de calcium a diminué les concentrations plasmatiques du raltégravir ; cependant, cette interaction n'est pas considérée comme cliniquement significative. Par conséquent, en cas d'administration concomitante de DUTREBIS avec un anti-acide contenant du carbonate de calcium aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

L'administration concomitante de DUTREBIS avec d'autres agents qui augmentent le pH gastrique (tels qu'oméprazole et famotidine) peut augmenter le taux d'absorption du raltégravir et causer une augmentation des concentrations plasmatiques du raltégravir (voir tableau 1). Les profils de sécurité d'emploi dans le sous-groupe des patients en essais de phase III prenant des inhibiteurs de la pompe à protons ou des antagonistes des récepteurs H₂ étaient comparables à ceux qui ne prenaient pas ces anti-acides. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie de DUTREBIS n'est nécessaire avec la prise d'inhibiteur de la pompe à protons ou d'antagoniste des récepteurs H₂.

Les interactions entre les composants de DUTREBIS et les médicaments co-administrés sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1
Données pharmacocinétiques d'interaction entre les composants individuels de DUTREBIS et les autres médicaments

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration avec DUTREBIS
ANTIRETROVIRAUX		
<i>Inhibiteurs de la protéase (IP)</i>		
Atazanavir/ritonavir/raltégravir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 41 % raltégravir C _{12h} ↑ 77 % raltégravir C _{max} ↑ 24 % (Inhibition de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS.
Atazanavir/ritonavir/lamivudine	Interaction non étudiée	
Tipranavir/ritonavir/raltégravir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 24 % raltégravir C _{12h} ↓ 55 % raltégravir C _{max} ↓ 18 % (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS.
Tipranavir/ritonavir/lamivudine	Interaction non étudiée	
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i>		
Efavirenz/raltégravir (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 36% raltégravir C _{12h} ↓ 21% raltégravir C _{max} ↓ 36% (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS.
Efavirenz/lamivudine	Interaction non étudiée	
Etravirine/raltégravir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 10 % raltégravir C _{12h} ↓ 34 % raltégravir C _{max} ↓ 11% (Induction de l'UGT1A1) étravirine ASC ↑ 13 % étravirine C _{12h} ↑ 17 % étravirine C _{max} ↑ 4 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS ou l'étravirine.
Etravirine/DUTREBIS (DUTREBIS 150 mg lamivudine/300 mg raltégravir)	raltégravir ASC ↑ 8 % raltégravir C _{max} ↑ 20 % raltégravir C _{12h} ↓ 14 %	
<i>Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i>		
Emtricitabine	Interaction non étudiée	L'administration concomitante de DUTREBIS avec des produits contenant de l'emtricitabine n'est pas recommandée, car la lamivudine (dans DUTREBIS) et l'emtricitabine sont tous les deux des analogues de la cytidine (c'est-à-dire risque d'interactions intracellulaires) (voir rubrique 4.4).
Ténofovir/raltégravir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 49 % raltégravir C _{12h} ↑ 3 % raltégravir C _{max} ↑ 64 % (Mécanisme d'interaction non connu) ténofovir ASC ↓ 10 % ténofovir C _{24h} ↓ 13 % ténofovir C _{max} ↓ 23 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS ou le ténofovir disoproxil fumarate.
Ténofovir/lamivudine	Interaction non étudiée	
Zidovudine/lamivudine	lamivudine PK ↔ zidovudine C _{max} ↑ 28 % zidovudine ASC ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS ou la zidovudine.
Zidovudine/raltégravir	Interaction non étudiée	

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration avec DUTREBIS
Cladribine/raltégravir	Interaction non étudiée	L'utilisation concomitante de DUTREBIS avec la cladribine n'est pas recommandée.
Cladribine/lamivudine	Interaction possible entre la lamivudine et la cladribine en raison de l'inhibition de la phosphorylation intracellulaire de la cladribine par la lamivudine.	
<i>Inhibiteurs de CCR5</i>		
Maraviroc/raltégravir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓ 37 % raltégravir C _{12h} ↓ 28 % raltégravir C _{max} ↓ 33 % (Mécanisme d'interaction non connu) maraviroc ASC ↓ 14 % maraviroc C _{12h} ↓ 10 % maraviroc C _{max} ↓ 21 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS ou le maraviroc.
Maraviroc/lamivudine	Interaction non étudiée	
ANTIVIRAUX DU VHC		
<i>Inhibiteurs de protéases (IP) NS3/4A</i>		
Bocéprévir/raltégravir (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↑ 4 % raltégravir C _{12h} ↓ 25 % raltégravir C _{max} ↑ 11 % bocéprévir ASC ↓ 2 % bocéprévir C _{8h} ↓ 26 % bocéprévir C _{max} ↓ 4 % (Mécanisme d'interaction non connu)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS ou le bocéprévir.
Bocéprévir/lamivudine	Interaction non étudiée	
ANTIMICROBIENS		
<i>Actifs sur les mycobactéries</i>		
Rifampicine/raltégravir (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓ 40 % raltégravir C _{12h} ↓ 67 % raltégravir C _{max} ↓ 38 % (Induction de l'UGT1A1)	L'administration concomitante de la rifampicine avec DUTREBIS n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante de rifampicine ne peut être évitée, DUTREBIS peut être remplacé par l'administration d'un schéma avec chaque composant (lamivudine et raltégravir). Pour les instructions concernant les posologies, se reporter au RCP de chaque composant de DUTREBIS (voir rubrique 4.4)
Rifampicine/lamivudine	Interaction non étudiée	
Triméthoprim/sulfaméthoxazole/raltégravir	Interaction non étudiée	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS ou le triméthoprim/sulfaméthoxazole sauf si le patient est en insuffisance rénale (voir rubrique 4.2) L'administration concomitante de DUTREBIS avec des doses élevées de cotrimoxazole pour le traitement de la pneumonie à Pneumocystis carinii et de la toxoplasmose doit être évitée.
Triméthoprim/sulfaméthoxazole/lamivudine	lamivudine ASC ↑ 40 % triméthoprim PK ↔ sulfaméthoxazole PK ↔	
SEDATIFS		
Midazolam/raltégravir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	midazolam ASC ↓ 8 % midazolam C _{max} ↑ 3 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS ou le midazolam.
Midazolam/lamivudine	Interaction non étudiée	Ces résultats montrent que le raltégravir n'est pas un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4, et que le raltégravir n'est donc pas supposé modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration avec DUTREBIS
ANTI-ACIDES CONTENANT DES CATIONS METALLIQUES		
Anti-acide (hydroxyde d'aluminium et de magnésium)/raltégravir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	<p>raltégravir ASC ↓ 49 % raltégravir C_{12h} ↓ 63 % raltégravir C_{max} ↓ 44 %</p> <p><u>2 heures avant le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 51 % raltégravir C_{12h} ↓ 56 % raltégravir C_{max} ↓ 51 %</p> <p><u>2 heures après le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 30 % raltégravir C_{12h} ↓ 57 % raltégravir C_{max} ↓ 24 %</p> <p><u>6 heures avant le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 13 % raltégravir C_{12h} ↓ 50 % raltégravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p><u>6 heures après le raltégravir</u> raltégravir ASC ↓ 11 % raltégravir C_{12h} ↓ 49 % raltégravir C_{max} ↓ 10 %</p> <p>(chélation des cations métalliques)</p>	<p>Les anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium diminuent les concentrations plasmatiques du raltégravir.</p> <p>L'administration concomitante de DUTREBIS avec des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium n'est pas recommandée.</p>
Anti-acide (hydroxyde d'aluminium et de magnésium)/lamivudine	Interaction non étudiée	
Anti-acide (carbonate de calcium)/raltégravir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	<p>raltégravir ASC ↓ 55 % raltégravir C_{12h} ↓ 32 % raltégravir C_{max} ↓ 52 %</p> <p>(chélation des cations métalliques)</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS.
Anti-acide (carbonate de calcium)/lamivudine	Interaction non étudiée	
ANTI-H2 ET INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS		
Oméprazole/raltégravir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	<p>raltégravir ASC ↑ 37 % raltégravir C_{12h} ↑ 24 % raltégravir C_{max} ↑ 51 %</p> <p>(solubilité accrue)</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS.
Oméprazole/lamivudine	Interaction non étudiée	
Famotidine/raltégravir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	<p>raltégravir ASC ↑ 44 % raltégravir C_{12h} ↑ 6 % raltégravir C_{max} ↑ 60 %</p> <p>(solubilité accrue)</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS.
Famotidine/lamivudine	Interaction non étudiée	
CONTRACEPTIFS HORMONAUX		
Ethinylestradiol Norelgestromine/raltégravir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	<p>éthinyloestradiol ASC ↓ 2 % éthinyloestradiol C_{max} ↑ 6 % norelgestromine ASC ↑ 14 % norelgestromine C_{max} ↑ 29 %</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS ou les contraceptifs hormonaux (à base d'œstrogène ou de progestérone)
Ethinylestradiol Norelgestromine/lamivudine	Interaction non étudiée	
ANALGESIQUES OPIACES		
Méthadone/raltégravir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	<p>méthadone ASC ↔ méthadone C_{max} ↔</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour DUTREBIS ou la méthadone
Méthadone/Lamivudine	Interaction non étudiée	

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

DUTREBIS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du raltégravir chez la femme enceinte ; cependant, un nombre important de données chez des femmes enceintes ayant reçu la lamivudine (plus de 1 000 grossesses exposées) indique aucun effet malformatif. Les études du raltégravir effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu.

En cas de grossesse survenant chez des patientes co-infectées par le virus de l'hépatite qui sont traitées par DUTREBIS, la possibilité d'une récurrence de l'hépatite à l'arrêt de DUTREBIS doit être prise en compte.

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (voir rubrique 4.4).

Registre des grossesses sous antirétroviraux

Pour suivre les conséquences, chez la mère et le fœtus, d'une administration de DUTREBIS par inadvertance chez les patientes enceintes, un registre des grossesses sous antirétroviraux a été mis en place. Les médecins sont encouragés à inscrire les patientes dans ce registre.

En règle générale, lorsqu'il est décidé d'utiliser des agents antirétroviraux chez la femme enceinte pour traiter des infections par le VIH, et ainsi diminuer le risque de transmission verticale du VIH vers le nouveau-né, les données animales ainsi que l'expérience clinique chez la femme enceinte doivent être prises en compte afin de définir la sécurité d'emploi chez le fœtus.

Allaitement

L'allaitement est déconseillé pendant le traitement par DUTREBIS. En règle générale, il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission du VIH.

Après administration orale, la lamivudine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations comparables à celles observées dans le sérum.

On ne sait pas si le raltégravir est excrété dans le lait maternel humain. Toutefois, le raltégravir est excrété dans le lait des rates allaitantes. Chez des rates ayant reçu une dose de 600 mg/kg/jour, la concentration moyenne de substance active dans le lait a été environ 3 fois plus élevée que celle dans le plasma maternel.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet de DUTREBIS sur la fertilité humaine. Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité chez des rats et des rates ayant reçu des doses de raltégravir allant jusqu'à 100 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition trois fois supérieure à la dose recommandée chez l'homme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients dont le traitement contient du raltégravir. Les sensations vertigineuses peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Il n'a pas été mené d'études cliniques spécifiques chez les patients traités par DUTREBIS. Le profil de sécurité de DUTREBIS est basé sur les données de sécurité de chaque composant du médicament (lamivudine et raltégravir).

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés lors du traitement par la lamivudine sont : céphalées, nausées, malaise, fatigue, signes et symptômes nasaux, diarrhée et toux. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par le raltégravir étaient des céphalées et des nausées.

Des cas d'acidose lactique, parfois fatale, généralement associée à une hépatomégalie sévère et à une stéatose hépatique, ont été rapportés avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4).

Des cas de cancers ont été rapportés chez les patients prétraités et chez les patients naïfs de traitement recevant du raltégravir en association avec d'autres agents antirétroviraux. Les types et les incidences de cancers spécifiques étaient ceux attendus dans une population hautement immunosupprimée. Dans ces études, le risque de développement d'un cancer a été comparable dans les groupes recevant du raltégravir et dans ceux qui recevaient les traitements comparateurs.

Des anomalies biologiques au niveau de la créatine phosphokinase (CPK) de grade 2-4 ont été observées chez des sujets traités par le raltégravir. Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Utiliser DUTREBIS avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (voir rubrique 4.4).

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison).

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque généralement associés à une maladie VIH avancée ou une exposition à long terme à un traitement par des associations d'antirétroviraux. La fréquence de ces cas n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours du traitement de l'infection par le VIH par la lamivudine et/ou le raltégravir (administré seul ou en association avec d'autres ARV).

Les effets indésirables observés dans les études cliniques et depuis la commercialisation sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	lamivudine et/ou raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)*
Infections et infestations	peu fréquent	herpès génital, folliculite, gastro-entérite, herpès simplex, infection à virus herpès, zona, grippe, abcès d'un ganglion lymphatique, molluscum contagiosum, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires hautes
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	peu fréquent	papillome cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	peu fréquent	anémie par carence en fer, douleur d'un ganglion lymphatique, lymphadénopathies, neutropénie et anémie (les deux parfois sévères), thrombocytopénie
	Très rare	aplasie érythrocytaire
Affections du système immunitaire	peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	fréquent	perte d'appétit
	peu fréquent	cachexie, diabète sucré, dyslipidémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyperphagie, augmentation de l'appétit, polydipsie, mauvaise répartition des graisses
Affections psychiatriques	fréquent	rêves anormaux, insomnie, cauchemars, comportement anormal, dépression
	peu fréquent	troubles mentaux, tentative de suicide, anxiété, état confusionnel, humeur dépressive, dépression majeure, insomnie de milieu de nuit, modifications de l'humeur, crise de panique, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportement suicidaire (en particulier chez les patients avec antécédent de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	fréquent	sensation vertigineuse, céphalées, hyperactivité psychomotrice
	peu fréquent	amnésie, syndrome du canal carpien, troubles cognitifs, troubles de l'attention, sensation vertigineuse posturale, dysgueusie, hypersomnie, hypoesthésie, léthargie, troubles de la mémoire, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, somnolence, céphalée de tension, tremblements, mauvaise qualité du sommeil
Affections oculaires	peu fréquent	altération de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	fréquent	vertige
	peu fréquent	acouphènes
Affections cardiaques	peu fréquent	palpitations, bradycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires
Affections vasculaires	peu fréquent	bouffées de chaleur, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	fréquent	toux, congestion nasale
	peu fréquent	dysphonie, épistaxis

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	lamivudine et/ou raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)*
Affections gastro-intestinales	fréquent	distension abdominale, diarrhées, flatulence, nausées, vomissements, dyspepsie, douleur ou crampes abdominales,
	peu fréquent	gastrite, gêne abdominale, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale, gêne ano-rectale, constipation, sécheresse buccale, gêne épigastrique, duodénite érosive, éructation, reflux gastro-œsophagien, gingivite, glossite, odynophagie, pancréatite, ulcère peptique, hémorragie rectale
Affections hépato-biliaires	peu fréquent	hépatite, stéatose hépatique, hépatite alcoolique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	fréquent	Rash, alopecie
	peu fréquent	acné, dermatite acnéiforme, peau sèche, érythème, lipoatrophie faciale, hyperhidrose, lipoatrophie, lipodystrophie cervicofaciale, lipo-hypertrophie, sueurs nocturnes, prurigo, prurit, prurit généralisé, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash prurigineux, lésions cutanées, urticaire, xérodémie, syndrome de Stevens-Johnson, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
	rare	angio-œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	fréquent	arthralgies, troubles musculaires
	peu fréquent	arthrite, dorsalgie, douleur du flanc, douleur musculo-squelettique, myalgie, cervicalgie, ostéopénie, douleur aux extrémités, tendinite, rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	peu fréquent	insuffisance rénale, néphrite, lithiase rénale, nycturie, kystes rénaux, altération de la fonction rénale, néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	peu fréquent	dysfonction érectile, gynécomastie, symptômes de la ménopause
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fréquent	asthénie, fatigue, malaise, fièvre
	peu fréquent	gêne thoracique, frissons, œdème de la face, augmentation du tissu adipeux, sensation de nervosité, masse sous-maxillaire, œdème périphérique, douleur

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	lamivudine et/ou raltégravir (seul ou en association avec d'autres ARV)*
Investigations	fréquent	lymphocytes atypiques, augmentation du taux des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT), augmentation du taux de triglycérides sanguins, lipase augmentée, augmentation du taux d'amylase pancréatique sanguine
	peu fréquent	numération des neutrophiles absolus diminuée, phosphatase alcaline augmentée, albuminémie diminuée, amylasémie augmentée, bilirubinémie augmentée, cholestérolémie augmentée, créatininémie augmentée, glycémie augmentée, azote uréique du sang augmenté, créatine phosphokinase augmentée, glycémie à jeun augmentée, présence de glucose dans l'urine, lipoprotéines de haute densité augmentées, rapport international normalisé (INR) augmenté, lipoprotéines de basse densité augmentées, numération plaquettaire diminuée, globules rouges : recherche positive dans l'urine, tour de taille augmenté, prise de poids, globules blancs diminués
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	peu fréquent	surdosage accidentel
* Les données sur les effets indésirables proviennent de chacun des composants de L'UTREBIS.		

Description de certains effets indésirables

Pour chacun des effets indésirables cliniques suivants rapportés pour le raltégravir, il y a eu au moins un événement grave : herpès génital, anémie, syndrome de reconstitution immunitaire, dépression, troubles mentaux, tentative de suicide, gastrite, hépatite, insuffisance rénale, surdosage accidentel.

Dans les études cliniques chez des patients prétraités recevant raltégravir, des éruptions cutanées, quelle que soit l'imputabilité au médicament, ont été plus fréquemment observées avec les associations comportant raltégravir et darunavir par rapport aux associations contenant raltégravir sans darunavir ou darunavir sans raltégravir. Les éruptions cutanées considérées par l'investigateur comme liées au médicament se sont produites à des taux similaires. Les taux d'éruptions cutanées ajustés en fonction de l'exposition (toutes causes confondues) ont été respectivement de 10,9, 4,2 et 3,8 pour 100 patients-années (PA) ; les taux correspondants pour les éruptions cutanées liées au médicament ont été respectivement de 2,4, 1,1 et 2,3 pour 100 PA. Les éruptions cutanées observées dans les études cliniques ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C

Dans les études de phase III avec le raltégravir, les patients prétraités (n = 114/699 soit 16 %, VHB = 6 %, VHC = 9 %, VHB + VHC = 1 %) et naïfs de traitement (n = 34/563 soit 6 %, VHB = 4 %, VHC = 2 %, VHB + VHC = 0,2 %) avec une hépatite B et/ou C chronique active (mais pas aiguë) étaient autorisés à participer aux essais cliniques de phase III sous réserve que les valeurs initiales des tests de la fonction hépatique soient ≤ 5 fois la limite supérieure de la normale. Généralement, le profil de sécurité d'emploi du raltégravir chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C a été comparable à celui observé chez les patients sans co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C bien que dans les deux groupes de traitement, les taux d'anomalies des ASAT/ALAT aient été quelque peu supérieurs dans le sous-groupe de patients présentant une hépatite B et/ou C concomitantes. A la semaine 96, des anomalies biologiques de Grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 29 %, 34 % et 13 % des sujets co-infectés traités par le raltégravir *versus* 11 %, 10 % et 9 % de tous les autres sujets recevant le raltégravir. Chez les patients naïfs de traitement, à la semaine 240, des anomalies biologiques de Grade 2 ou plus,

représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été constatées chez respectivement 22 %, 44 % et 17 % des sujets co-infectés traités par le raltégravir *versus* 13 %, 13 % et 5 % de tous les autres sujets recevant le raltégravir.

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de la surveillance après la mise sur le marché du raltégravir : thrombocytopénie, idées suicidaires, comportement suicidaire (en particulier chez les patients avec antécédent de maladie psychiatrique), insuffisance hépatique, syndrome de Stevens-Johnson, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), rhabdomyolyse.

Population pédiatrique

DUTREBIS ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou chez les patients pesant moins de 30 kg en raison de la nécessité d'ajuster la dose en fonction du poids dans cette population de patients (voir rubrique 5.2).

Le raltégravir a été étudié chez 126 patients prétraités, enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPACT P1066 (voir rubriques 5.1 et 5.2). Sur les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir.

Chez ces 96 enfants et adolescents, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament jusqu'à la semaine 48 ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Un patient a eu des effets indésirables de Grade 3 liés au médicament : hyperactivité psychomotrice, comportement anormal et insomnie ; un patient a eu une éruption cutanée allergique grave de Grade 2 liée au médicament.

Un patient a présenté des anomalies des examens biologiques liées au médicament et considérées comme graves : ASAT Grade 4 et ALAT Grade 3.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Chez l'animal, l'administration unique de très fortes doses de lamivudine n'a pas entraîné de toxicité d'organe spécifique. Chez l'homme, peu de données sont disponibles sur les conséquences de l'ingestion de doses massives de lamivudine. Aucun décès ne s'est produit et les patients se sont rétablis. Aucun signe spécifique, ni symptôme n'a été identifié à la suite de tels surdosages.

En cas de surdosage, il est judicieux de mettre en œuvre les mesures de soutien habituelles, par exemple l'élimination du produit non absorbé de l'appareil digestif, une surveillance clinique (incluant un électrocardiogramme) et d'instaurer un traitement symptomatique si nécessaire.

La lamivudine étant dialysable, l'hémodialyse continue peut être utilisée dans le traitement d'un surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié.

Il n'existe pas d'informations spécifiques concernant le traitement d'un surdosage de raltégravir.

Le fait que le raltégravir dans la pratique clinique se présente sous forme de sel de potassium doit être pris en compte. On ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux systémiques, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations, Code ATC : J05AR16

Mécanisme d'action

La lamivudine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse actif sur le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et sur le Virus de l'Hépatite B (VHB).

Le raltégravir est un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase, actif contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

Activité antivirale *in vitro*

Des données *in vitro* suggèrent que le maintien de la lamivudine dans un traitement anti-rétroviral, malgré l'émergence de la mutation M184V, permettrait d'obtenir une activité anti-rétrovirale résiduelle (probablement liée à une réduction de la capacité répliquative du virus). La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

Dans des cultures de cellules lymphoïdes T humaines infectées par une lignée cellulaire adaptée (le variant H9IIIB du VIH-1), le raltégravir, à des concentrations de 31 ± 20 nM, a inhibé la répllication du VIH-1 de 95 % (CI₉₅) par rapport à une culture non traitée infectée par le virus. Par ailleurs, le raltégravir a inhibé la répllication virale dans des cultures de cellules mononucléaires du sang périphérique humain activées par un mitogène, infectées par divers isolats cliniques primaires de VIH-1, incluant des isolats de 5 sous-types non B et des isolats résistants aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de protéase. Dans un essai d'infection sur un seul cycle de répllication, le raltégravir a inhibé l'infection de 23 isolats du VIH représentant 5 sous-types non B et 5 formes recombinantes circulantes, avec des CI₅₀ allant de 5 à 12 nM.

Résistance

La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184V proche du site actif de la transcriptase inverse virale. Cette mutation apparaît aussi bien *in vitro* que chez les patients infectés par le VIH-1 et recevant un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine. Les mutants M184V montrent une importante réduction de la sensibilité à la lamivudine et une diminution de leur capacité de répllication virale *in vitro*. Des études *in vitro* ont montré que des souches résistantes à la zidovudine peuvent redevenir sensibles à celle-ci lorsqu'elles ont acquis simultanément une résistance à la lamivudine. La pertinence clinique de ces résultats n'est cependant pas bien définie.

Les résistances croisées induites par la mutation M184V de la transcriptase inverse se limitent aux agents antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléosidiques. La zidovudine et la stavudine conservent leur activité antirétrovirale sur les virus VIH-1 résistants à la lamivudine. L'abacavir conserve son activité antirétrovirale sur les virus VIH-1 résistants à la lamivudine, porteurs de la mutation M184V uniquement. Les mutants M184V de la transcriptase inverse montrent une diminution de la sensibilité à la didanosine d'un facteur inférieur à 4 ; la signification clinique de ces données est inconnue. Les tests de sensibilité *in vitro* ne sont pas standardisés et les résultats peuvent varier en fonction de facteurs méthodologiques.

In vitro, la lamivudine présente une faible cytotoxicité sur les lymphocytes du sang circulant, sur les lymphocytes et monocytes-macrophages en lignée cellulaire continue et sur diverses cellules-souches médullaires.

La plupart des virus isolés, chez les patients en échec sous raltégravir, avaient un haut niveau de résistance au raltégravir résultant de l'émergence de 2 mutations ou plus. La plupart présentaient une mutation au niveau de l'acide aminé 155 (N155 modifié en H), de l'acide aminé 148 (Q148 modifié en H, K ou R) ou de l'acide aminé 143 (Y143 modifié en H, C, ou R), ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires de l'intégrase (par exemple L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Les mutations diminuent la sensibilité virale au raltégravir et la présence de mutations supplémentaires accroît la diminution de sensibilité au raltégravir. Les facteurs qui réduisent la

probabilité de développer une résistance comprennent une charge virale faible à l'inclusion et l'utilisation d'autres agents antirétroviraux actifs. Les mutations à l'origine de la résistance au raltégravir causent également en général une résistance à l'elvitégravir, un inhibiteur de transfert de brin médié par l'intégrase. Les mutations au niveau de l'acide aminé 143 entraînent une plus grande résistance au raltégravir qu'à l'elvitégravir, tandis que la mutation E92Q provoque une résistance plus importante à l'elvitégravir qu'au raltégravir. Les virus présentant une mutation au niveau de l'acide aminé 148, ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires causant une résistance au raltégravir, peuvent également présenter une résistance cliniquement significative au dolutégravir.

Expérience clinique avec la lamivudine

Au cours des essais cliniques, il a été démontré que l'association de la lamivudine à la zidovudine diminue la charge virale VIH-1 et augmente le taux de lymphocytes CD4. Les données d'évolution clinique de la maladie montrent que la lamivudine associée à la zidovudine diminuent de façon significative le risque de progression de la maladie et le taux de mortalité.

Des études cliniques ont montré que la lamivudine associée à la zidovudine retarde l'émergence des souches résistantes à la zidovudine chez des personnes sans traitement antirétroviral préalable.

La lamivudine a été largement utilisée comme traitement dans les thérapies antirétrovirales en association à d'autres agents antirétroviraux de la même classe (INTI) ou d'autres classes (IP, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, inhibiteurs de l'intégrase).

Les traitements associant plusieurs médicaments antirétroviraux dont la lamivudine se sont montrés efficaces chez les patients non préalablement traités par antirétroviral ainsi que chez les patients porteurs de virus avec une mutation M184V.

La relation entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la lamivudine et la réponse clinique au traitement est encore à l'étude.

La lamivudine n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB.

Expérience clinique avec le raltégravir

La démonstration de l'efficacité de raltégravir était basée sur l'analyse des données à 96 semaines de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, Protocoles 018 et 019) menées chez des patients adultes prétraités infectés par le VIH-1 et sur l'analyse des données à 240 semaines d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus comparateur actif (STARTMRK, Protocole 021) menée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement.

Patients adultes prétraités

BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (essais multicentriques randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo) évaluaient la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale de raltégravir 400 mg deux fois par jour versus placebo, en association à un traitement de fond optimisé (TO), chez des patients infectés par le VIH, âgés de 16 ans ou plus, avec une résistance documentée à au moins 1 médicament de chacune des 3 classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, IP). Avant la randomisation, les TO ont été déterminés par l'investigateur sur la base des antécédents thérapeutiques du patient ainsi que des résultats des tests de résistance virale génotypique et phénotypique à l'inclusion.

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes recevant raltégravir 400 mg deux fois par jour et le placebo. Les patients avaient été préalablement exposés à un nombre médian de 12 antirétroviraux pendant une durée médiane de 10 ans. Un nombre médian de 4 ARV a été utilisé dans le TO.

Analyse des résultats à 48 semaines et à 96 semaines

Les résultats durables combinés des essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (semaine 48 et semaine 96) chez les patients traités à la dose recommandée de raltégravir 400 mg deux fois par jour sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2
Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 96

BENCHMRK 1 et 2 combinés	48 semaines		96 semaines	
	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (n = 462)	Placebo + TO (n = 237)	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour + TO (N = 462)	Placebo + TO (N = 237)
Pourcentage de patients avec ARN-VIH < 400 copies/mL (IC à 95 %)				
Tous les patients [†]	72 (68 ; 76)	37 (31 ; 44)	62 (57 ; 66)	28 (23 ; 34)
Caractéristiques à l'inclusion [‡]				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	62 (53 ; 69)	17 (9 ; 27)	53 (45 ; 61)	15 (9 ; 25)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	82 (77 ; 86)	49 (41 ; 58)	74 (69 ; 79)	31 (31 ; 47)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm ³	61 (53 ; 69)	21 (13 ; 32)	51 (42 ; 60)	14 (7 ; 24)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	80 (73 ; 85)	44 (33 ; 55)	70 (62 ; 77)	36 (25 ; 48)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm ³	83 (76 ; 89)	51 (39 ; 63)	78 (70 ; 85)	42 (30 ; 55)
Score de sensibilité (GSS) [§]				
0	52 (42 ; 61)	8 (3 ; 17)	46 (36 ; 55)	5 (1 ; 13)
1	81 (75 ; 87)	40 (30 ; 51)	76 (69 ; 83)	31 (22 ; 42)
2 et plus	84 (77 ; 89)	65 (52 ; 76)	71 (62 ; 78)	56 (43 ; 69)
Pourcentage de patients avec ARN-VIH < 50 copies/mL (IC à 95 %)				
Tous les patients [†]	62 (57 ; 67)	33 (27 ; 39)	57 (52 ; 62)	26 (21 ; 32)
Caractéristiques à l'inclusion [‡]				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	48 (40 ; 56)	16 (8 ; 26)	47 (39 ; 55)	13 (7 ; 23)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	73 (68 ; 78)	43 (35 ; 52)	70 (64 ; 75)	36 (28 ; 45)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm ³	50 (41 ; 58)	20 (12 ; 31)	50 (41 ; 58)	13 (6 ; 22)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	67 (59 ; 74)	39 (28 ; 50)	65 (57 ; 72)	32 (22 ; 44)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm ³	76 (68 ; 83)	44 (32 ; 56)	71 (62 ; 78)	41 (29 ; 53)
Score de sensibilité (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 et plus	75 (68 ; 82)	59 (46 ; 71)	65 (56 ; 72)	53 (40 ; 66)
Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %), cellules/mm³				
Tous les patients [†]	109 (98 ; 121)	45 (32 ; 57)	123 (110 ; 137)	49 (35 ; 63)
Caractéristiques à l'inclusion [‡]				
ARN-VIH > 100 000 copies/mL	126 (107 ; 144)	36 (17 ; 55)	140 (115 ; 165)	40 (16 ; 65)
ARN-VIH ≤ 100 000 copies/mL	100 (86 ; 115)	49 (33 ; 65)	114 (98 ; 131)	53 (36 ; 70)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm ³	121 (100 ; 142)	33 (18 ; 48)	130 (104 ; 156)	42 (17 ; 67)
Taux de CD4 > 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	104 (88 ; 119)	47 (28 ; 66)	123 (103 ; 144)	56 (34 ; 79)
Taux de CD4 > 200 cellules/mm ³	104 (80 ; 129)	54 (24 ; 84)	117 (90 ; 143)	48 (23 ; 73)
Score de sensibilité (GSS) [§]				
0	81 (55 ; 106)	11 (4 ; 26)	97 (70 ; 124)	15 (-0 ; 31)
1	113 (96 ; 130)	44 (24 ; 63)	132 (111 ; 154)	45 (24 ; 66)
2 et plus	125 (105 ; 144)	76 (48 ; 103)	134 (108 ; 159)	90 (57 ; 123)

[†] Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt.

Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.

Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés en pourcentages inférieurs à 400 et à 50 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.

[§] Le Score de Sensibilité Génotypique (GSS) a été défini par le nombre total d'ARV par voie orale du traitement de fond optimisé (TO) auquel l'isolat viral du patient a montré une sensibilité génotypique sur la base des tests de résistance génotypique. L'utilisation de l'enfuvirtide dans le TO chez les patients naïfs d'enfuvirtide a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.

De même, l'utilisation du darunavir chez les patients naïfs de darunavir a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.

Le traitement par raltégravir a permis d'obtenir des charges virales ARN VIH plasmatiques < 50 copies/mL chez 61,7 % des patients à la semaine 16, chez 62,1 % des patients à la semaine 48 et chez 57,0 % à la semaine 96 (sorties d'étude = échec). Chez certains patients un rebond viral a été observé entre la semaine 16 et la semaine 96. Les facteurs associés à l'échec comprenaient une charge virale élevée à l'inclusion et un TO ne comprenant pas au moins un agent anti-rétroviral actif puissant.

Switch par raltégravir

Les études SWITCHMRK 1 et 2 (Protocoles 032 et 033) visaient à évaluer des patients infectés par le VIH recevant un traitement efficace (ARN VIH lors de la sélection < 50 copies/mL, schéma thérapeutique stable depuis plus de trois mois) composé de lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg, deux comprimés deux fois par jour, plus au moins 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, qui ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour poursuivre le traitement par lopinavir (+) ritonavir, 2 comprimés deux fois par jour (n = 174 et n = 178 respectivement) ou remplacer le lopinavir (+) ritonavir par le raltégravir 400 mg deux fois par jour (n = 174 et n = 176 respectivement). Les patients ayant des antécédents d'échec virologique n'ont pas été exclus et le nombre de traitements antirétroviraux antérieurs n'était pas limité.

Ces études ont été interrompues après l'analyse primaire d'efficacité à 24 semaines car la non-infériorité du raltégravir versus lopinavir (+) ritonavir n'a pas été démontrée. Dans ces deux études, à la semaine 24, une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/mL a été maintenue chez 84,4 % des patients du groupe raltégravir *versus* 90,6 % du groupe lopinavir (+) ritonavir (sortie d'étude = échec). Pour ce qui est du besoin d'administrer le raltégravir avec deux autres agents antirétroviraux actifs, voir la rubrique 4.4.

Patients adultes naïfs de traitement

L'étude STARTMRK (étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif) évaluait la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale de raltégravir 400 mg deux fois par jour *versus* éfavirenz 600 mg au coucher, en association avec l'emtricitabine (+) ténofovir chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement ayant une charge virale supérieure à 5 000 copies/mL. La randomisation a été stratifiée en fonction de la charge virale ARN VIH lors de la sélection ($\leq 50\,000$ copies/mL et $> 50\,000$ copies/mL) et du statut VHB ou VHC (positif ou négatif).

Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre le groupe raltégravir 400 mg deux fois par jour et le groupe éfavirenz 600 mg au coucher.

Analyse des résultats à 48 semaines et à 240 semaines

Concernant le critère primaire d'efficacité, le pourcentage (%) de patients ayant obtenu une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/mL à la semaine 48 a été de 241/280 (86,1 %) dans le groupe traité par raltégravir et de 230/281 (81,9 %) dans le groupe traité par l'éfavirenz. La différence entre les traitements (raltégravir - éfavirenz) a été de 4,2 %, avec un IC à 95 % de (-1,9 ; 10,3), ce qui démontre que le raltégravir est non-inférieur à l'éfavirenz (valeur de *p* pour la non-infériorité < 0,001). À la semaine 240, la différence entre les traitements (raltégravir - éfavirenz) a été de 9,5 %, avec un IC à 95 % de (1,7 ; 17,3). Le tableau 3 présente les résultats (semaine 48 et semaine 240) chez les patients de l'étude STARTMRK recevant la dose recommandée de raltégravir de 400 mg deux fois par jour.

Tableau 3
Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 240

Etude STARTMRK	48 semaines		240 semaines	
	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)	Raltégravir 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)
Pourcentage de patients ayant un ARN VIH < 50 copies/mL (IC à 95 %)				
Tous les patients [†]	86 (81 ; 90)	82 (77 ; 86)	71 (65 ; 76)	61 (55 ; 67)
Caractéristiques à l'inclusion [‡]				
ARN VIH > 100 000 copies/mL	91 (85 ; 95)	89 (83 ; 94)	70 (62 ; 77)	65 (56 ; 72)
ARN VIH ≤ 100 000 copies/mL	93 (86 ; 97)	89 (82 ; 94)	72 (64 ; 80)	58 (49 ; 66)
Taux de CD4				
≤ 50 cellules/mm ³	84 (64 ; 95)	86 (67 ; 96)	58 (37 ; 77)	77 (58 ; 90)
> 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	89 (81 ; 95)	86 (77 ; 92)	67 (57 ; 76)	61 (50 ; 69)
> 200 cellules/mm ³	94 (89 ; 98)	92 (87 ; 96)	76 (68 ; 82)	50 (31 ; 68)
Sous-type viral				
Clade B	90 (85 ; 94)	89 (83 ; 93)	71 (65 ; 77)	59 (52 ; 65)
Non clade B	96 (87 ; 100)	91 (78 ; 97)	68 (54 ; 79)	70 (54 ; 82)
Variation moyenne du taux de cellules CD4 (IC à 95 %) ; cellules/mm³				
Tous les patients [‡]	189 (174 ; 204)	163 (148 ; 178)	374 (345 ; 403)	312 (284 ; 339)
Caractéristiques à l'inclusion [‡]				
ARN VIH > 100 000 copies/mL	196 (174 ; 219)	192 (169 ; 214)	392 (350 ; 435)	329 (293 ; 364)
ARN VIH ≤ 100 000 copies/mL	180 (160 ; 200)	134 (115 ; 153)	330 (312 ; 388)	294 (251 ; 337)
Taux de CD4				
≤ 50 cellules/mm ³	170 (122 ; 218)	152 (123 ; 180)	304 (209 ; 399)	314 (242 ; 386)
> 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	193 (169 ; 217)	175 (151 ; 198)	413 (360 ; 465)	306 (264 ; 348)
> 200 cellules/mm ³	190 (168 ; 212)	157 (134 ; 181)	358 (321 ; 395)	316 (272 ; 359)
Sous-type viral				
Clade B	187 (170 ; 204)	164 (147 ; 181)	380 (346 ; 414)	303 (272 ; 333)
Non clade B	189 (153 ; 225)	156 (121 ; 190)	332 (275 ; 388)	329 (260 ; 398)

[†] Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt.

Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont rapportés.

[‡] Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés pour les pourcentages inférieurs à 50 et à 400 copies/mL. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique.

Notes : Les analyses sont basées sur toutes les données disponibles.

Le raltégravir et l'efavirenz ont été administrés avec l'emtricitabine (+) ténofovir.

Population pédiatrique

DUTREBIS ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou chez les patients pesant moins de 30 kg en raison de la nécessité d'ajuster la dose en fonction du poids dans cette population de patients (voir rubrique 5.2).

IMPAACT P1066 est une étude multicentrique de phase I/II en ouvert pour évaluer le profil pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du raltégravir chez les enfants infectés par le VIH. 126 enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à 18 ans ont été inclus dans cette étude. Les patients étaient stratifiés par âge, incluant les adolescents en premier, puis successivement les enfants plus jeunes. Les patients recevaient soit la formulation en comprimé à 400 mg (patients âgés de 6 à 18 ans), soit la formulation en comprimés à croquer (patients âgés de 2 à 11 ans). Le raltégravir était administré avec un traitement de fond optimisé.

La phase initiale de recherche de dose incluait une évaluation pharmacocinétique intensive. La sélection de la dose était basée sur l'obtention d'une exposition plasmatique et d'une concentration résiduelle de raltégravir comparables à celles observées chez l'adulte, ainsi que d'une sécurité d'emploi acceptable à court terme. Après sélection de la dose, d'autres patients ont été inclus pour évaluer la sécurité d'emploi à long terme, la tolérance et l'efficacité. Parmi les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée de raltégravir (voir rubrique 4.2)

Tableau 4
Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité aux semaines 24 et 48
de l'étude IMPAACT P1066 (patients âgés de 2 à 18 ans)

Paramètre	Population avec la dose finale	
	n = 96	
Données démographiques		
Age (années), médiane [intervalle]	13 [2 – 18]	
Sexe masculin	49 %	
Origine ethnique		
Caucasien	34 %	
Noir	59 %	
Caractéristiques à l'inclusion		
ARN VIH-1 plasmatique (log ₁₀ copies/mL), moyenne [intervalle]	4,3 [2,7 - 6]	
nombre de cellules CD4 (cellules/mm ³), médiane [intervalle]	481 [0 – 2 361]	
pourcentage de CD4, médiane [intervalle]	23,3 % [0 – 44]	
ARN VIH-1 >100 000 copies/mL	8 %	
VIH CDC catégorie B ou C	59 %	
Utilisation antérieure d'ARV par classe		
INNTI	78 %	
IP	83 %	
Réponse	Semaine 24	Semaine 48
Diminution ≥ 1 log ₁₀ de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion ou <400 copies/mL	72 %	79 %
ARN VIH <50 copies/mL	54 %	57 %
Augmentation moyenne des cellules CD4 (%) depuis l'inclusion	119 cellules/mm ³ (3,8 %)	156 cellules/mm ³ (4,6 %)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité comparative du comprimé de l'association fixe de DUTREBIS (lamivudine 150 mg/raltégravir 300 mg) a été évaluée par rapport à chaque composant administré de façon concomitante (150 mg de lamivudine et 300 mg de raltégravir) chez 108 volontaires sains. La lamivudine contenue dans l'association fixe a été bioéquivalente à la lamivudine (agent seul) après l'administration du composant séparé. Le raltégravir dans l'association fixe n'était pas bioéquivalent au regard de la C₁₂. Cependant, sur la base d'une modélisation PK/PD, il n'est pas attendu de différences cliniquement significatives de l'exposition au raltégravir après l'administration de l'association fixe par rapport à l'administration du raltégravir seul.

Absorption

Après administration de DUTREBIS à jeun, le raltégravir est absorbé avec un T_{max} d'environ 1 heure. Cela est un peu plus rapide qu'avec la formulation de raltégravir contenant du poloxamère, pour laquelle le T_{max} est d'environ 3 heures. La biodisponibilité du composant raltégravir de DUTREBIS administré à jeun est d'environ 60 %, et plus élevée que celle du raltégravir de la formulation contenant du poloxamère, ce qui explique la différence de la dose de raltégravir. Après absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de la lamivudine et du raltégravir sont comparables à celles des composants de référence administrés séparément, qui sont décrites dans les paragraphes suivants.

La lamivudine est bien absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité par voie orale est comprise entre 80 et 85 % chez l'adulte. Après administration orale, la valeur moyenne du T_{max} pour obtenir la concentration sérique maximale (C_{max}) est d'environ une heure. Sur la base des données issues d'une étude conduite chez le volontaire sain, les valeurs plasmatiques moyennes de C_{max} et de C_{min} de lamivudine, à l'état d'équilibre et après administration de 150 mg de lamivudine deux fois par jour, sont respectivement de 1,2 µg/mL (coefficient de variation / CV : 24 %) et 0,09

$\mu\text{g/mL}$ (CV : 27 %). La valeur moyenne de l'Aire Sous la Courbe (ASC) sur un intervalle de 12 h est de $4,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (CV : 18 %). Après administration de 300 mg de lamivudine une fois par jour, les valeurs moyennes de C_{max} , de C_{min} et de l'ASC_{0-24 h} de la lamivudine, à l'état d'équilibre, sont de respectivement $2,0 \mu\text{g/mL}$ (CV : 26 %), $0,04 \mu\text{g/mL}$ (CV : 34 %) et $8,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (CV : 21 %).

L'administration concomitante de zidovudine avec la lamivudine entraîne une augmentation de 13 % de l'exposition à la zidovudine et une augmentation de 28 % de la concentration au pic plasmatique. Cette augmentation n'est pas significative en terme de tolérance et ne nécessite donc pas d'ajustement posologique.

Il a été démontré chez les volontaires sains ayant reçu des doses uniques de raltégravir par voie orale à jeun, que l'ASC et la C_{max} du raltégravir augmentent proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1600 mg. La $C_{12\text{h}}$ du raltégravir augmente proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 800 mg et elle augmente légèrement moins que proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1600 mg. La proportionnalité par rapport aux doses administrées n'a pas été établie chez les patients.

En cas d'administration deux fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint rapidement dans un délai d'environ 2 jours. On note peu ou pas d'accumulation au niveau de l'ASC et de la C_{max} et une légère accumulation au niveau de la $C_{12\text{h}}$.

Globalement, une variabilité considérable a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir. Dans les études BENCHMRK 1 et 2, le coefficient de variation (CV) de la variabilité inter-individuelle de la $C_{12\text{h}}$ observée était de 212 % et le CV de la variabilité intra-individuelle de la $C_{12\text{h}}$ observée était de 122 %. Les sources de variabilité dans les études BENCHMRK peuvent inclure des différences d'administration au regard de la nourriture et de l'utilisation concomitante de médicaments. Globalement, les résultats des études de pharmacologie clinique menées avec DUTREBIS montrent des expositions au médicament similaires par rapport à chacun des composants individuels lamivudine et raltégravir, y compris une variabilité comparable de la $C_{12\text{h}}$ et de la C_{max} du raltégravir. Les propriétés pharmacocinétiques, l'utilisation dans les populations particulières et les interactions avec d'autres médicaments de chacun des composants (lamivudine et raltégravir) s'appliquent à DUTREBIS.

Une étude en ouvert, randomisée, à dose unique, avec deux périodes de cross-over, a évalué l'effet d'un repas riche en graisses sur DUTREBIS administré chez 20 hommes et femmes volontaires sains. Après administration avec de la nourriture *versus* à jeun, des valeurs des ASC comparables et des valeurs des C_{max} un peu plus faibles (23 % pour le raltégravir et 21 % pour la lamivudine) ont été observées avec DUTREBIS. De plus, les valeurs des $C_{12\text{h}}$ ont été plus élevées (20 % pour le raltégravir et 53 % pour la lamivudine). Ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement significatives ; par conséquent, DUTREBIS peut être administré avec ou sans nourriture.

Distribution

Dans les études sur la lamivudine en injection intraveineuse, le volume moyen de distribution est de $1,3 \text{ L/kg}$. La demi-vie d'élimination observée est de 5 à 7 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ $0,32 \text{ L/h/kg}$, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique.

Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire. La liaison de la lamivudine à l'albumine plasmatique est limitée (< 16 % à 36 % de liaison à l'albumine sérique, dans les études *in vitro*).

Un petit nombre d'observations indiquent que la lamivudine traverse la barrière hémato-méningée et diffuse dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de lamivudine était d'environ 0,12. La pénétration réelle et le bénéfice clinique de ce passage hémato-méningé ne sont pas connus.

Le raltégravir est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 83 % sur l'intervalle de concentrations de 2 à 10 µM.

Le raltégravir traverse facilement la barrière placentaire chez le rat, mais ne pénètre pas de manière notable dans le cerveau.

Dans deux études chez des patients infectés par le VIH-1 ayant reçu 400 mg de raltégravir deux fois par jour, le raltégravir a été décelé facilement dans le liquide céphalorachidien. Dans la première étude (n = 18), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 5,8 % (écart de 1 à 53,5 %) de la concentration plasmatique correspondante. Dans la seconde étude (n = 16), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 3 % (écart de 1 à 61 %) de la concentration plasmatique correspondante. Ces proportions médianes étaient environ 3 à 6 fois inférieures à celles de la fraction non liée de raltégravir dans le plasma.

Biotransformation et excrétion

Au niveau intracellulaire, le dérivé actif de la lamivudine (lamivudine 5'-triphosphate) a une demi-vie terminale prolongée (16 à 19 h) comparativement à la demi-vie plasmatique de la lamivudine (5 à 7 h).

La lamivudine est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchargée. La possibilité d'interactions métaboliques entre la lamivudine et d'autres médicaments est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5-10 %) et d'une faible liaison aux protéines plasmatiques.

Les études chez des patients présentant une insuffisance rénale montrent que l'élimination de la lamivudine est impactée par l'insuffisance rénale. DUTREBIS ne doit pas être administré chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 mL/min (voir rubrique 4.2).

L'administration concomitante de triméthoprime, composant du cotrimoxazole, augmente l'exposition à la lamivudine de 40 % aux doses thérapeutiques. Ceci ne nécessite pas d'ajustement posologique, sauf en cas d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.5 et 4.2). L'administration concomitante de cotrimoxazole et de lamivudine doit être envisagée avec prudence en cas d'insuffisance rénale.

La demi-vie apparente d'élimination terminale du raltégravir est d'environ 9h, avec une demi-vie de phase α plus courte (environ 1h) représentant la majeure partie de l'ASC. Après administration d'une dose orale de raltégravir radiomarqué, environ 51 % et 32 % de la dose sont éliminés respectivement dans les fèces et dans l'urine. Dans les fèces, seul le raltégravir a été retrouvé, dont la majeure partie proviendrait de l'hydrolyse du glucuronide du raltégravir sécrété dans la bile tel qu'observé dans les études précliniques. Deux composants, à savoir le raltégravir et le glucuronide du raltégravir, ont été détectés dans l'urine, représentant environ respectivement 9 % et 23 % de la dose. La principale entité circulante a été le raltégravir, qui a représenté environ 70 % de la radioactivité totale ; la radioactivité plasmatique restante a été représentée par le glucuronide du raltégravir. Des études utilisant des inhibiteurs chimiques sélectifs d'une isoforme et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) exprimées par l'ADNc montrent que l'UGT1A1 est la principale enzyme responsable de la formation du glucuronide du raltégravir. Les données indiquent donc que le principal mécanisme de clairance du raltégravir chez l'homme est une glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

Polymorphisme de l'UGT1A1

Dans une étude comparant 30 sujets de génotype *28/*28 à 27 sujets de génotype sauvage, le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) des ASC a été de 1,41 (0,96 ; 2,09) et le rapport des moyennes géométriques de la C_{12h} a été de 1,91 (1,43 ; 2,55). Des adaptations posologiques ne sont pas considérées nécessaires chez les sujets ayant une activité UGT1A1 réduite due à un polymorphisme génétique.

Populations particulières

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de DUTREBIS dans la population pédiatrique n'a pas été étudiée dans des études cliniques. DUTREBIS ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou chez

les patients pesant moins de 30 kg en raison de la nécessité d'ajuster la dose en fonction du poids dans cette population de patients.

Dans la population pédiatrique, le schéma posologique du composant lamivudine de DUTREBIS est le même que celui du composant individuel (EPIVIR).

Le composant raltégravir contenu dans le comprimé de l'association fixe de DUTREBIS (300 mg de raltégravir) n'était pas bioéquivalent au regard de la C12. Cependant, sur la base d'une modélisation PK/PD, il n'est pas attendu de différences cliniquement significatives de l'exposition au raltégravir. Sur la base d'une modélisation et d'une simulation utilisant les données pharmacocinétiques du raltégravir chez les adultes, il a été estimé que la pharmacocinétique du raltégravir contenu dans DUTREBIS chez les enfants entraînerait des expositions qui se sont révélées être sûres et efficaces chez les adultes antérieurement.

La pharmacocinétique de DUTREBIS chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'a pas été établie.

Sujets âgés

Aucune adaptation de la posologie de DUTREBIS en fonction de l'âge n'est nécessaire. La pharmacocinétique de la lamivudine administrée chez les patients de plus de 65 ans n'a pas été étudiée ; cependant, il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir dans l'éventail d'âges étudiés (19 à 71 ans, dont quelques sujets [8] âgés de plus de 65 ans).

Sexe, origine ethnique et IMC

Aucune adaptation de la posologie de DUTREBIS en fonction du sexe, du groupe ethnique ou de l'indice de masse corporelle (IMC) n'est nécessaire. Il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives de la pharmacocinétique du raltégravir en fonction du sexe, du groupe ethnique ou de l'IMC chez les adultes.

Insuffisance rénale

Il n'a pas été mené d'étude de DUTREBIS chez des patients présentant une insuffisance rénale. Les recommandations sont fondées sur les données disponibles pour chaque composant. DUTREBIS ne doit pas être administré chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 mL/min. La fonction rénale doit être surveillée chez les patients plus susceptibles de présenter une diminution de celle-ci. En cas de diminution de la clairance de la créatinine à moins de 50 mL/min, DUTREBIS doit être remplacé par l'administration d'un schéma avec chaque composant (lamivudine et raltégravir). Pour les instructions sur les posologies, se reporter au RCP de chaque composant de DUTREBIS. On ne sait pas dans quelle mesure DUTREBIS peut être dialysable, par conséquent, l'administration avant une séance de dialyse doit être évitée (voir rubriques 4.2).

Les paramètres pharmacocinétiques de la lamivudine ont été déterminés dans un petit groupe de patients adultes infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale.

L'exposition (ASC_{∞}), la C_{max} et la demi-vie ont augmenté avec la diminution de la fonction rénale (exprimée par la clairance de la créatinine). La clairance orale apparente totale (Cl/F) de la lamivudine a diminué avec la diminution de la clairance de la créatinine. La fonction rénale n'a pas eu d'effet significatif sur le T_{max} .

Pour le raltégravir, la clairance rénale du médicament sous forme inchangée est une voie d'élimination mineure. Une étude de la pharmacocinétique du raltégravir a été menée chez des patients adultes présentant une insuffisance rénale sévère. De plus, l'insuffisance rénale a été évaluée dans l'analyse pharmacocinétique composite. Il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques entre les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et les volontaires sains.

Insuffisance hépatique

Il n'a pas été mené d'étude de DUTREBIS chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Les recommandations sont fondées sur les données disponibles pour chaque composant. Aucune adaptation de la posologie de DUTREBIS n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Les paramètres pharmacocinétiques de la lamivudine ont été déterminés chez des adultes présentant une insuffisance hépatique. Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été modifiés par la diminution de la fonction hépatique ; par conséquent, aucune adaptation de la dose de lamivudine est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La sécurité et l'efficacité de la lamivudine en cas de maladie hépatique décompensée n'ont pas été établies.

Le raltégravir est éliminé principalement par glucuronidation dans le foie. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été étudié (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Cinétique au cours de la grossesse

Après administration orale, la pharmacocinétique de la lamivudine en fin de grossesse est comparable à celle des femmes non enceintes.

5.3 Données de sécurité précliniques

Il n'a pas été effectué d'études avec le DUTREBIS chez l'animal. Les données ci-dessous sont basées sur les résultats des études effectuées avec chaque composant de DUTREBIS (lamivudine et raltégravir).

L'administration de fortes doses de lamivudine chez l'animal n'a pas entraîné de toxicité majeure au niveau des organes. Aux doses les plus élevées, des effets mineurs sur certains marqueurs des fonctions hépatique et rénale ont été observés avec une diminution occasionnelle du poids du foie. Les effets cliniquement pertinents étaient une diminution du nombre de globules rouges et une neutropénie.

Des études précliniques de toxicologie incluant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur le développement, et de toxicité juvénile, ont été conduites avec le raltégravir, chez les souris, les rats, les chiens et les lapins. Des effets à des niveaux d'exposition dépassant suffisamment les niveaux d'exposition clinique n'ont pas révélé de risques particuliers chez l'homme.

Potentiel mutagène

La lamivudine n'est pas avérée mutagène dans les tests bactériologiques. Cependant, comme avec la plupart des analogues nucléosidiques, une activité mutagène a été observée dans un test de cytogénicité *in vitro* ainsi que dans le test du lymphome de souris. La lamivudine n'est pas génotoxique *in vivo* aux doses permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques 40 à 50 fois supérieures à celles qui peuvent être atteintes chez l'homme. L'activité mutagène *in vitro* de la lamivudine n'ayant pas été confirmée par les tests *in vivo*, la lamivudine ne devrait pas entraîner de risque génotoxique chez les patients sous traitement.

Une étude de génotoxicité transplacentaire réalisée chez le singe a comparé la zidovudine seule par rapport à l'association zidovudine-lamivudine à une exposition comparable à celle observée chez l'homme. Chez les fœtus exposés *in utero* à l'association, cette étude a démontré une incorporation des analogues nucléosidiques à l'ADN plus importante dans divers organes du fœtus ainsi qu'un nombre plus important de raccourcissements des télomères, par rapport aux fœtus de singe exposés uniquement à la zidovudine. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Aucun potentiel mutagène ou génotoxique n'a été observé dans les tests de mutagenèse microbienne *in vitro* (Ames), les tests d'éluion alcaline *in vitro* à la recherche d'une cassure de l'ADN et les tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo* avec le raltégravir.

Potentiel cancérogène

Les résultats des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris avec la lamivudine n'ont pas montré de potentiel carcinogène pertinent pour l'homme.

Une étude de cancérogenèse sur le raltégravir conduite chez la souris n'a montré aucun potentiel cancérogène. Aux plus fortes doses, 400 mg/kg/jour pour les femelles et 250 mg/kg/jour pour les mâles, l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Chez le rat, des tumeurs (carcinome à cellules squameuses) du nez/rhino-pharynx ont été observées à des doses de 300 et 600 mg/kg/jour chez les femelles et 300 mg/kg/jour chez les mâles. Ces néoplasies ont pu être provoquées par le dépôt local et/ou l'aspiration du médicament par la muqueuse du nez/rhino-pharynx lors de l'administration orale par gavage, entraînant une irritation et une inflammation chroniques ; il est probable que ces effets soient peu pertinents par rapport à l'utilisation clinique habituelle. A la dose sans effet toxique (NOAEL : *No Observable Adverse Effect Level*) l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Les études standards de génotoxicité pour évaluer les effets mutagènes et clastogènes ont été négatives.

Toxicité pour le développement

Aucun effet tératogène n'a été observé avec le raltégravir au cours des études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin. Une légère augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires a été observée chez les petits de rates exposées au raltégravir à environ 1,4 fois l'exposition humaine, obtenue à 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC_{0-24h}. Aucun effet sur le développement n'a été observé à 3,4 fois l'exposition humaine, obtenue à 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC_{0-24h} (voir rubrique 4.6). Des résultats similaires n'ont pas été observés chez les lapins.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUE

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu

Hypromellose, 2910
Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Silice colloïdale amorphe
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline

Pelliculage

Hypromellose
Lactose monohydraté
Triacétine
Oxyde de fer jaune
Laque aluminique d'indigotine (E132)
Dioxyde de titane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture du flacon, le médicament doit être conservé maximum 30 jours, à une température ne dépassant pas 30°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon sécurité enfant en PEHD muni d'un opercule scellé par induction.

Conditionnement : 1 flacon de 60 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/995/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises, décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments,
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DUTREBIS 150 mg/300 mg, comprimés pelliculés
lamivudine/raltégravir

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de lamivudine et 300 mg de raltégravir (sous forme potassique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/995/001

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

DUTREBIS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**Etiquette du Flacon****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

DUTREBIS 150 mg/300 mg, comprimés pelliculés
lamivudine/raltégravir

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de lamivudine et 300 mg de raltégravir (sous forme potassique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MSD + logo

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/995/001

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

DUTREBIS 150 mg/300 mg, comprimés pelliculés lamivudine/raltégravir

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Si vous êtes le parent d'un enfant prenant DUTREBIS, veuillez lire attentivement cette notice avec votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été prescrit personnellement ou pour votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que DUTREBIS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre DUTREBIS
3. Comment prendre DUTREBIS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver DUTREBIS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que DUTREBIS et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que DUTREBIS

DUTREBIS est un médicament antirétroviral utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Il contient les substances actives lamivudine et raltégravir :

- la lamivudine appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI),
- le raltégravir appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de transfert de brin médié par l'intégrase du VIH.

Pourquoi DUTREBIS est-il utilisé

DUTREBIS est utilisé pour traiter l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Le VIH est le virus responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

DUTREBIS est utilisé en association avec d'autres médicaments pour traiter les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 30 kg qui sont infectés par le VIH. Votre médecin a prescrit DUTREBIS pour aider à contrôler votre infection par le VIH.

Comment DUTREBIS agit-il

En association avec d'autres médicaments, DUTREBIS peut :

- réduire la quantité de VIH dans votre sang (appelée "charge virale")
- augmenter le nombre de cellules CD4 (une sorte de globule blanc qui joue un rôle important pour préserver le système immunitaire et aider à combattre l'infection)

La diminution de la quantité de VIH dans le sang peut améliorer le fonctionnement de votre système immunitaire. Cela signifie que votre organisme pourra mieux combattre les infections.

DUTREBIS contribue également à arrêter la production d'une enzyme appelée « intégrase du VIH ». Cette enzyme est nécessaire à la multiplication du VIH.

DUTREBIS ne guérit pas de l'infection par le VIH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre DUTREBIS ?

Ne prenez jamais DUTREBIS :

- Si vous êtes allergique à la lamivudine, au raltégravir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre DUTREBIS.

Avertissements et précautions

Vous devez savoir que DUTREBIS ne guérit pas l'infection par le VIH. Ceci veut dire que des infections et autres maladies associées à l'infection par le VIH peuvent continuer à survenir, si vous ne prenez pas DUTREBIS comme votre médecin vous l'a prescrit.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre DUTREBIS, si :

- vous avez un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Des cas de dépression, incluant des pensées et des comportements suicidaires, ont été rapportés chez certains patients prenant du raltégravir (un des composants de DUTREBIS), en particulier chez des patients ayant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.
- vous avez des problèmes de reins - Votre médecin pourra décider de modifier votre dose en prescrivant les médicaments contenus dans DUTREBIS séparément.
- vous avez déjà eu des problèmes de foie, y compris hépatite E ou C. Avant de vous prescrire ce médicament, votre médecin évaluera la sévérité de votre maladie hépatique. N'arrêtez pas de prendre DUTREBIS sans l'avis de votre médecin.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre DUTREBIS.

Transmission du VIH à d'autres personnes

L'infection par le VIH est une maladie transmissible par contact sexuel ou par le sang d'une personne infectée par le VIH. Si vous prenez ce médicament, vous pouvez toujours transmettre le VIH, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

Soyez vigilant(e) aux effets indésirables

DUTREBIS peut provoquer certains effets indésirables que vous devez signaler à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Voir la rubrique 4 pour plus d'informations à propos des effets indésirables.

Problèmes de peau

Contactez immédiatement votre médecin si vous développez une éruption cutanée. Des cas de réactions cutanées et de réactions allergiques, sévères, et mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés chez quelques patients prenant du raltégravir (l'un des composants de DUTREBIS).

Problèmes musculaires

Contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous ressentez une douleur musculaire, une sensibilité ou une faiblesse musculaire inexpliquées, au cours du traitement par ce médicament.

Infections

Veillez informer immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère, si vous remarquez des symptômes d'infection tels que :

- fièvre et/ou sensation de mal être.

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires des infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une

amélioration de la réponse immunitaire, permettant alors à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être auparavant présentes sans symptôme évident.

En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement.

Veillez informer votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère immédiatement, si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme tels que :

- faiblesse musculaire, faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, palpitations, tremblements ou hyperactivité.

Acidose lactique

Certains patients traités par DUTREBIS ou par des médicaments similaires peuvent développer un effet indésirable appelé « acidose lactique » et une augmentation du volume du foie. L'acidose lactique est causée par une accumulation d'acide lactique dans l'organisme. Cet effet indésirable est rare (il peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) et s'il survient, c'est généralement après quelques mois de traitement. L'acidose lactique peut engager le pronostic vital et provoquer une défaillance des organes internes.

- L'acidose lactique est plus susceptible de survenir chez les patients qui présentent une maladie du foie ou chez les patients obèses, en particulier les femmes.
Pendant votre traitement, votre médecin vous surveillera pour détecter des signes d'acidose lactique.
Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des signes suivants d'acidose lactique ou tout autre symptôme qui vous inquiète :
- respiration profonde, rapide, difficultés pour respirer, somnolence, engourdissement ou faiblesse des bras ou des jambes, sensation de malaise ou malaise (nausées ou vomissements), douleurs abdominales.

Problèmes osseux

Certains patients prenant une association de traitement pour le VIH peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). Elle est plus susceptible de survenir avec un traitement à long terme du VIH, une altération très sévère du système immunitaire, un surpoids, ou la consommation d'alcool ou l'utilisation de médicaments appelés corticoïdes.

Veillez informer votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants d'ostéonécrose :

- raideur des articulations, douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir.

Modifications morphologiques

Informez votre médecin si vous remarquez des modifications de votre corps. Les patients traités par des médicaments antirétroviraux peuvent constater des modifications de leur morphologie.

Cela est dû à une redistribution de la graisse corporelle :

- il peut se produire une perte de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage, et une accumulation de graisse excessive au niveau du ventre, des seins ou autour des organes internes ; des masses graisseuses (appelées parfois bosse de bison) peuvent apparaître sur la nuque. On ne sait pas encore ce qui provoque ces modifications ou si elles ont des effets à long terme.

Certains patients traités par DUTREBIS ou par d'autres médicaments antirétroviraux peuvent présenter d'autres effets indésirables mis en évidence par les analyses de sang :

- augmentation du taux d'acide lactique dans le sang, qui dans de rares cas, peut entraîner une acidose lactique ; augmentation des taux de sucre et de graisses (triglycérides et cholestérol) dans le sang ; résistance à l'insuline (si vous êtes diabétique, il pourra être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pour contrôler votre glycémie).

Enfants et adolescents

DUTREBIS ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Autres médicaments et DUTREBIS

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci car DUTREBIS peut interagir avec d'autres médicaments.

DUTREBIS ne doit pas être utilisé avec les médicaments suivants. Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre :

- des médicaments contenant de la lamivudine – utilisés dans le traitement du VIH ou de l'hépatite B.
- des médicaments contenant du raltégravir ou de l'emtricitabine – utilisés dans le traitement du VIH.
- des doses élevées de cotrimoxazole – utilisées dans le traitement des infections.
- du triméthoprim – utilisé dans le traitement des infections.
- des interférons pris avec ou sans ribavirine – utilisés dans le traitement de l'hépatite.
- de la cladribine – utilisée dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.
- des anti-acides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium – utilisés pour les brûlures d'estomac. Demandez à votre médecin quels autres médicaments vous pouvez prendre.
- de la rifampicine - utilisé dans le traitement de certaines infections comme la tuberculose. La rifampicine peut diminuer vos taux de raltégravir (l'un des composants de DUTREBIS). Votre médecin pourra décider de modifier votre dose en prescrivant les médicaments contenus dans DUTREBIS séparément, si vous prenez de la rifampicine.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

- DUTREBIS n'est pas recommandé au cours de la grossesse.
- Les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter leur nourrisson en raison du risque d'infection du bébé par le VIH à travers le lait maternel. Demandez à votre médecin quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre tout médicament si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

N'utilisez pas de machines, ne conduisez pas et ne faites pas de vélo si vous ressentez un malaise après la prise de ce médicament.

DUTREBIS comprimés pelliculés contient du lactose

Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Comment prendre DUTREBIS ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute. DUTREBIS doit être utilisé en association avec d'autres médicaments destinés à traiter l'infection par le VIH.

Combien de DUTREBIS faut-il prendre

Adultes, enfants et adolescents

La dose recommandée est de 1 comprimé deux fois par jour.

Prise du médicament

- Avaler le comprimé en entier (ne pas l'écraser ni le croquer).
- Ce médicament peut être pris avec ou sans aliment ou boisson.

Si vous avez pris plus de DUTREBIS que vous n'auriez dû

Ne prenez pas plus de comprimés que le médecin ne vous a prescrits. Si vous avez pris plus de comprimés que prescrit, contactez votre médecin.

Si vous oubliez de prendre DUTREBIS

- Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Si vous vous en rendez compte dans les 6 heures après la prise, prenez immédiatement le comprimé. Si vous vous en rendez compte plus de 6 heures après, ne prenez pas la dose oubliée et reprenez votre rythme habituel.

Si vous arrêtez de prendre DUTREBIS

Il est important de prendre **DUTREBIS** exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. N'arrêtez pas de le prendre car :

- Il est très important de prendre tous vos médicaments anti-VIH comme ils vous ont été prescrits et aux bons moments de la journée. Ceci peut permettre à vos médicaments d'agir mieux et de limiter le risque que vos médicaments ne soient plus capables de combattre le VIH (aussi appelée "résistance médicamenteuse").
- Avant de terminer votre flacon de DUTREBIS, allez en chercher auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Il est en effet très important que vous ne soyez pas sans traitement, ne serait-ce que pour une courte période. Pendant une courte période sans traitement la quantité de virus dans votre sang peut augmenter. Ceci peut se traduire par le développement de résistances à DUTREBIS et le virus deviendra plus difficile à traiter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients.

DUTREBIS contient deux médicaments : la lamivudine et le raltégravir. Les effets indésirables des deux médicaments contenus dans DUTREBIS sont présentés ci-dessous.

Effets indésirables graves

Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Ceux-ci sont peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infections à herpès dont le zona
- anémie, dont anémie liée à une carence en fer
- signes et symptômes d'infection ou d'inflammation
- troubles mentaux
- idée ou tentative de suicide
- inflammation de l'estomac
- inflammation du foie (hépatite) ; en cas d'hépatite symptomatique les symptômes peuvent inclure : douleur abdominale ; nausée et vomissements ; manque d'appétit ; jaunisse, lorsque la peau ou la partie blanche de l'œil devient jaune
- défaillance du foie (le foie arrête de fonctionner, ce qui peut causer d'importants saignements, gonflements ou problèmes respiratoires)
- éruption cutanée allergique (incluant des boutons rouges ou des taches parfois avec boursoufflement ou enflure de la peau)

- certains types de problèmes rénaux, incluant des cas dans lesquels les reins perdent leur capacité à évacuer les déchets et l'eau en excès de la circulation sanguine. Les déchets et les fluides s'accumulant, les autres systèmes de l'organisme sont atteints, pouvant entraîner des complications.
- prise de médicament en quantité plus importante que celle recommandée

Ces effets indésirables sont rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- acidose lactique - les signes sont une respiration profonde, rapide, des difficultés pour respirer, une somnolence, un engourdissement ou une faiblesse des bras ou des jambes, sensations de malaise ou malaise (nausées ou vomissements), des douleurs abdominales.

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Autres effets indésirables

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête, étourdissement
- sensations de malaise ou malaise (nausées ou vomissements), diarrhée, douleurs abdominales
- sensation de fatigue, manque d'énergie, difficultés pour dormir (insomnie)
- fièvre, sensation générale de malaise
- douleurs et gêne musculaires, douleurs articulaires
- toux, irritation nasale ou nez qui coule
- éruption cutanée, chute de cheveux (alopécie)
- perte d'appétit
- rêves anormaux, cauchemars, comportement anormal, sentiments de profonde tristesse et de dévalorisation
- sensations de vertiges
- ballonnement, flatulence, indigestion, éructation
- éruption cutanée (plus fréquentes en cas d'association avec le darunavir)
- augmentation du taux sanguin des enzymes hépatiques, globules blancs anormaux, augmentation des taux lipidiques sanguins (tels que cholestérol et triglycérides), augmentation des taux d'enzymes salivaires ou pancréatiques.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infection des follicules pileux, grippe, infection de la peau liée à un virus, infection des voies respiratoires hautes (telle que l'inflammation de la cavité nasale ou des sinus situés autour du nez ; rhume) , infection d'un ganglion lymphatique (ganglions dans le cou, les aisselles ou l'aîne)
- verrues
- faible taux des globules blancs qui combattent les infections, ganglions lymphatiques douloureux ou gonflés dans le cou, les aisselles et l'aîne
- réactions allergiques
- augmentation de l'appétit, diabète, taux de sucre élevé dans le sang, soif excessive, perte de poids importante, mauvaise répartition des graisses
- sensation d'anxiété, sensation de confusion, état dépressif, modifications de l'humeur, crise de panique
- perte de la mémoire, douleur de la main liée à la compression d'un nerf, trouble de l'attention, vertiges liés à des changements rapides de position, altération du goût, augmentation de la somnolence, baisse d'énergie, troubles de la mémoire, migraine, maux de tête, perte de sensation, engourdissement ou faiblesse des bras et/ou des jambes, fourmillement, somnolence, céphalée de tension, tremblements, mauvaise qualité du sommeil
- troubles visuels
- bourdonnements, chuintements, sifflements, tintements ou autres bruits persistants dans les oreilles
- palpitations, rythme cardiaque lent, battements cardiaques rapides ou irréguliers
- bouffées de chaleur, hypertension artérielle

- voix dure, rauque et altérée, saignement de nez, congestion nasale
- douleur abdominale haute, gêne rectale, constipation, sécheresse de la bouche, brûlures d'estomac, douleur en avalant, inflammation du pancréas (pancréatite), ulcère ou douleur à l'estomac ou à l'intestin grêle, saignement anal, gêne au niveau de l'estomac, inflammation des gencives, langue douloureuse, gonflée et rouge
- accumulation de graisse dans le foie
- acné, perte ou affinement anormal des cheveux, rougeur de la peau, distribution anormale de la graisse au niveau du corps pouvant inclure une perte de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage et une augmentation au niveau de l'abdomen, transpiration excessive, sueurs nocturnes, épaissement et démangeaisons de la peau dus à un grattage répété, lésion de la peau, peau sèche
- douleurs dorsales, douleurs musculo-squelettiques, sensibilité ou faiblesse musculaire, douleur dans la nuque, douleurs aux bras ou aux jambes, inflammation des tendons, diminution de la quantité de minéraux dans les os
- calculs rénaux, miction nocturne, kyste rénal
- dysfonction érectile, augmentation du volume des seins chez l'homme, symptômes de la ménopause
- gêne thoracique, frissons, gonflement du visage, nervosité, grosseur au cou, gonflement des mains, des chevilles ou des pieds, douleur
- examen sanguin montrant : une diminution du taux de plaquettes dans le sang (type de cellules qui intervient dans la coagulation sanguine), une baisse de la fonction rénale ; augmentation du taux d'enzymes musculaires dans le sang, présence de sucre dans les urines, présence de sang dans les urines, prise de poids, augmentation du tour de taille, diminution des protéines sanguines (albumine), augmentation du temps de coagulation du sang, test sanguin montrant une diminution des globules rouges (anémie).

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- réaction allergique grave provoquant un gonflement du visage, de la langue ou de la gorge qui peut entraîner des difficultés pour avaler ou respirer
- destruction du tissu musculaire
- problèmes hépatiques, par exemple jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, augmentation du volume du foie ou des graisses dans le foie.
- analyse de sang montrant une augmentation d'une enzyme appelée amylase

Très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)

- analyse de sang montrant une incapacité de la moelle osseuse à produire de nouveaux globules rouges (érythroblastopénie)

Autres effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent

- hyperactivité

Une douleur, une sensibilité ou une faiblesse musculaires ont été rapportées au cours du traitement par le raltégravir.

Les patients atteints du VIH ont un risque accru de développer un cancer par rapport aux patients non atteints par la maladie. Dans les études cliniques, le nombre de patients atteints du VIH, recevant du raltégravir et qui ont développé un cancer était comparable à celui observé chez les patients recevant d'autres traitements anti-VIH.

Avertissez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier\ère si vous notez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier\ère. Ceci s'applique également à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système**

national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver DUTREBIS

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après la mention EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient DUTREBIS

- Les substances actives sont la lamivudine et le raltégravir. Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de lamivudine et 300 mg de raltégravir (sous forme potassique).
- Les autres composants sont : hypromellose (2910), croscarmellose sodique, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. De plus, le pelliculage contient les composants inactifs suivants : hypromellose, lactose monohydraté, triacétine, oxyde de fer jaune, laque aluminique d'indigotine (E 132) et dioxyde de titane.

Qu'est-ce que DUTREBIS et contenu de l'emballage extérieur

Le comprimé pelliculé est de forme ovale, vert, et porte "144" sur une face. Une présentation est disponible : 1 flacon de 60 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

Fabricant

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Pour toute information supplémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

BE/LU

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel.: 0200 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

LT

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

BG

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

HU

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

CZ

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

MT

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé