

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tybost 150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg cobicistat.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 59 mikrogram sunset yellow FCF aluminium lake (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Orange, rund, bikonveks, filmovertrukken tablet, der er 10,3 mm i diameter, som er præget med "GSI" på den ene side, og glat på den anden side af tabletten.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tybost er indiceret som en farmakokinetisk booster af atazanavir 300 mg én gang dagligt eller darunavir 800 mg én gang dagligt som del af antiretroviral kombinationsterapi hos voksne og unge på 12 år og derover, som er inficerede med humant immundefektvirus-1 (hiv-1):

- som vejer mindst 35 kg administreret sammen med atazanavir eller
- som vejer mindst 40 kg administreret sammen med darunavir

Se pkt. 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

Dosering

Tybost bruges i kombination med atazanavir eller darunavir, og produktresuméet for atazanavir eller darunavir skal derfor konsulteres.

Tybost skal tages oralt, én gang dagligt, sammen med mad.

Doser af Tybost og den samtidigt administrerede proteasehæmmer, atazanavir eller darunavir, er vist i tabel 1 og 2.

Tabel 1: Doseringsplan til voksne

Dosis af Tybost	Dosis af hiv-1-proteasehæmmer
150 mg én gang dagligt	Atazanavir 300 mg én gang dagligt
	Darunavir 800 mg én gang dagligt

Tabel 2: Doseringsplan til unge i alderen 12 år og derover, som vejer ≥ 35 kg

Legemsvægt (kg)	Dosis af Tybost	Dosis af hiv-1 proteasehæmmer
≥ 40	150 mg én gang dagligt	Atazanavir 300 mg én gang dagligt
		Darunavir 800 mg én gang dagligt
35 til < 40	150 mg én gang dagligt	Atazanavir 300 mg én gang dagligt

Hvis patienten glemmer at tage en dosis Tybost i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Tybost sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med deres normale doseringsplan i kombination med atazanavir eller darunavir. Hvis patienten glemmer at tage en dosis Tybost i mere end 12 timer, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Særlige populationer

Ældre

Der foreligger ingen data, hvorpå der kan laves en dosisanbefaling til patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af cobicistat er ikke nødvendigt hos patienter med nedsat eller alvorligt nedsat nyrefunktion. Cobicistat er ikke blevet undersøgt hos patienter, der gennemgår dialyse, og der kan derfor ikke gives sikker anbefaling for disse patienter.

Cobicistat reducerer den estimerede kreatininclearance på grund af hæmning af den tubulære sekretion af kreatinin. Behandling med cobicistat må ikke påbegyndes hos patienter med kreatininclearance under 70 ml/min, såfremt samtidigt administrerede stoffer (f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofovir-disoproxil eller adefovir) kræver dosisjustering baseret på kreatininclearance. Se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af cobicistat er ikke nødvendigt hos patienter med let nedsat (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsat (Child-Pugh klasse B) leverfunktion. Cobicistat er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Tybost anbefales derfor ikke til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Cobicistats sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til under 12 år eller med en legemsvægt på under 35 kg ved samtidig administration af atazanavir er ikke klarlagt. Sikkerhed og effekt af cobicistat administreret sammen med darunavir til børn i alderen 0 til under 12 år, eller som vejer mindre end 40 kg, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Graviditet

Behandling med cobicistat og atazanavir eller darunavir under graviditet medfører lavere eksponering for atazanavir eller darunavir. Derfor bør behandling med cobicistat og atazanavir eller darunavir ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, der bliver gravide under behandling med cobicistat og atazanavir eller darunavir, skal skiftes til et andet regime (se pkt. 4.4 og 4.6). Darunavir/ritonavir kan overvejes som et alternativt regime.

Administration

Tybost skal tages oralt, én gang dagligt, sammen med mad (se pkt. 5.2). Den filmovertrukne tablet må ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med lægemidler, som er meget afhængige af CYP3A for clearance, og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer er associeret med alvorlige og/eller livstruende hændelser, er kontraindiceret. Derfor bør Tybost ikke administreres samtidig med lægemidler, der omfatter, men ikke er begrænset til, de følgende (se pkt. 4.4 og 4.5):

- alpha 1-adrenoreceptorantagonister: alfuzosin
- antiarytmika: amiodaron, quinidin
- ergot-derivativer: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin
- HMG Co-A-reduktasehæmmere: lovastatin, simvastatin
- neuroleptika/antipsykotika: pimozid, lurasidon
- PDE-5-hæmmere: sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension
- sedativa/hypnotika: oralt administreret midazolam, triazolam

Samtidig administration med lægemidler, som er stærke inducere af CYP3A, er kontraindiceret på grund af risikoen for svigtende terapeutisk virkning. Derfor bør Tybost ikke administreres samtidig med lægemidler, som omfatter, men ikke er begrænset til, de følgende (se pkt. 4.4 og 4.5):

- antikonvulsiva: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin
- antimykobakterielle lægemidler: rifampicin
- naturlægemiddel: prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administration med dabigatranetexilat, et substrat for P-glykoprotein (P-gp), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Samtidig administration med andre lægemidler

Cobicistat er en kraftig mekanisme baseret CYP3A-hæmmer og et CYP3A-substrat. Øgede plasmakoncentrationer af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A (inklusiv atazanavir og darunavir) ses ved samtidig administration af cobicistat. Højere plasmakoncentrationer af samtidigt indgivne lægemidler kan resultere i øgede eller forlængede terapeutiske virkninger eller bivirkninger. For lægemidler, der metaboliseres af CYP3A, kan sådanne højere plasmakoncentrationer potentielt medføre alvorlige og/eller livstruende hændelser (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af cobicistat og lægemidler, der inducerer CYP3A, er kontraindiceret eller anbefales ikke (se pkt. 4.3 og 4.5), da nedsatte plasmakoncentrationer af cobicistat kan resultere i plasmaniveauer, der er utilstrækkelige til at opnå adækvat øgede plasmakoncentration af atazanavir eller darunavir.

Samtidig administration af cobicistat med lægemidler, som hæmmer CYP3A kan nedsætte clearance af cobicistat, hvilket resulterer i øgede plasmakoncentrationer af cobicistat (se pkt. 4.5).

Cobicistat er en svag CYP2D6-hæmmer, og metaboliseres i mindre grad af CYP2D6. Samtidig administration med cobicistat kan øge plasmakoncentrationer af lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6 (se pkt. 4.3 og 4.5).

Cobicistat hæmmer transportstofferne P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Samtidig administration af cobicistat hos patienter, som får lægemidler, der er substrater fra disse transporterstoffer, kan resultere i øgede plasmakoncentrationer af de samtidigt indgivne lægemidler (se pkt. 4.5).

Til forskel fra ritonavir er cobicistat ikke en induktor af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. Hvis der skiftes farmakobooster fra ritonavir til cobicistat, skal der udvises forsigtighed i løbet af de første to ugers behandling med cobicistat, især hvis doser af samtidigt

indgivne lægemidler er blevet titreret eller justeret under brugen af ritonavir som en farmakobooster (se pkt. 4.5).

Krav til kontraception

Plasmakoncentrationerne af ethinylestradiol sænkes efter samtidig administration af drospirenon/ethinylestradiol og darunavir/cobicistat. Alternative eller yderligere forholdsregler vedrørende kontraception anbefales ved samtidig administration af østrogenbaserede kontrceptiva og darunavir/cobicistat.

Plasmakoncentrationerne af drospirenon øges efter administration af drospirenon/ethinylestradiol samtidig med atazanavir/cobicistat eller med darunavir/cobicistat. Hvis drospirenon/ethinylestradiol administreres samtidig med atazanavir/cobicistat eller darunavir/cobicistat, anbefales klinisk monitorering på grund af risikoen for hyperkaliæmi.

Der foreligger ingen data vedrørende anbefalinger om anvendelse af atazanavir/cobicistat eller darunavir/cobicistat sammen med andre orale kontrceptiva. Alternative former for kontraception skal overvejes (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af Tybost og antiretrovirale lægemidler

Tybost skal administreres samtidigt med enten atazanavir 300 mg én gang dagligt eller med darunavir 800 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2). Sikkerhed og virkning er ikke blevet klarlagt for anvendelse af cobicistat med enten atazanavir eller darunavir ved anvendelse i andre doseringsplaner. Antivirale effektdata fra randomiserede, kontrollerede studier er tilgængelige for cobicistat-boostet atazanavir, men ikke for cobicistat-boostet darunavir (se pkt. 5.1 og 5.2).

Tybost må ikke anvendes som en farmakokinetisk forstærker til andre hiv-1-proteasehæmmere eller andre antiretrovirale lægemidler, der kræver boosting, idet doseringsanbefalinger for en sådan samtidig administration ikke er klarlagt, og kan resultere i utilstrækkeligt plasmaniveau af de antiretrovirale lægemidler, hvilket kan resultere i tab af terapeutisk virkning og udvikling af resistens (se pkt. 4.2).

Cobicistat administreret samtidig med atazanavir eller darunavir må ikke anvendes i kombination med andre antiretrovirale stoffer, der kræver farmakoboosting ved hjælp af samtidig administration af en CYP3A4-hæmmer, for at nå de ønskede terapeutiske plasmakoncentrationer (dvs. en anden proteasehæmmer). Doseringsanbefalinger for sådanne kombinationer er ikke blevet klarlagt og samtidig administration kan resultere i nedsatte plasmakoncentrationer af atazanavir, darunavir og/eller andre antiretrovirale stoffer, der kræver farmakoboosting, og føre til tab af antiviral aktivitet og udvikling af resistens.

Tybost må ikke anvendes i kombination med andre lægemidler, der indeholder cobicistat, eller med samtidig med produkter ritonavir på grund af lignende virkninger af cobicistat og ritonavir på CYP3A.

Virkninger på estimeret kreatininclearance

Cobicistat reducerer den estimerede kreatininclearance på grund af hæmning af den tubulære sekretion af kreatinin. Denne reduktion i den estimerede kreatininclearance skal tages i betragtning, når cobicistat administreres til patienter, hvor den estimerede kreatininclearance anvendes til at monitorering af kliniske behandling, herunder justering af dosering for samtidigt indgivne lægemidler.

Tybost må ikke påbegyndes hos patienter med kreatininclearance under 70 ml/min, hvis en eller flere samtidigt indgivne stoffer kræver dosisjustering baseret på kreatininclearance (f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisoproxil eller adefovir). Se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2.

Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelige data til at afgøre, om samtidig administration af tenofoviridisoproxil og cobicistat er forbundet med en højere risiko for nyrebivirkninger sammenlignet med behandling, der inkluderer tenofoviridisoproxil uden cobicistat.

Leversygdom

Cobicistat er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Tybost anbefales derfor ikke til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Graviditet

Det er påvist, at behandling med cobicistat og atazanavir eller darunavir i andet og tredje trimester af graviditeten har medført lavere eksponering for atazanavir eller darunavir sammenlignet med postpartum. Cobicistatniveauer falder og giver måske ikke tilstrækkeligt boost. Den væsentlige nedsættelse i eksponering for atazanavir eller darunavir kan medføre virologisk svigt og en øget risiko for overførsel af hiv-infektion fra mor til barn. Derfor bør behandling med cobicistat og atazanavir eller darunavir ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, der bliver gravide under behandling med cobicistat og atazanavir eller darunavir, skal skiftes til et andet regime (se pkt. 4.2 og 4.6). Darunavir givet sammen med lavdosis ritanavir kan overvejes som et alternativt regime.

Hjælpstoffer

Tybost indeholder azo-farvestoffet sunset yellow FCF (E110), som kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Cobicistat er en kraftig mekanisme baseret CYP3A-hæmmer og et CYP3A-substrat. Øgede plasmakoncentrationer af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A (inklusiv atazanavir og darunavir) ses ved samtidig administration af cobicistat.

Cobicistat er en svag CYP2D6-hæmmer, og metaboliseres i mindre grad af CYP2D6. Samtidig administration med cobicistat kan øge plasmakoncentrationer af lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6 (se pkt. 4.3 og 4.4).

Cobicistat hæmmer transportstofferne P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Samtidig administration af Tybost og lægemidler, der er substrater fra disse transporterstoffer, kan resultere i øgede plasmakoncentrationer af de samtidigt indgivne lægemidler (se pkt. 4.4).

Cobicistat forventes ikke at hæmme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19.

Cobicistat forventes ikke at inducere CYP3A4 eller P-gp (MDR1).

Til forskel fra ritonavir er cobicistat ikke en induktor af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. Hvis der skiftes farmakobooster fra ritonavir til cobicistat, skal der udvises forsigtighed i løbet af de første to ugers behandling med Tybost, især hvis doser af nogle af de samtidigt indgivne lægemidler er blevet titreret eller justeret under brugen af ritonavir som en farmakobooster (se pkt. 4.4).

Samtidig brug kontraindiceret

Lægemidler, der i udstrakt grad metaboliseres af CYP3A og har høj førstestpassage-metabolisme, synes at være mest påvirkelige over for store stigninger i eksponering, når de administreres samtidigt med cobicistat. Samtidig administration af cobicistat med lægemidler, såsom dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin, oralt administreret midazolam, triazolam, amiodaron, quinidin, pimozid, lurasidon, alfuzosin, simvastatin, lovastatin og sildenafil, som er stærkt afhængig af CYP3A for clearance, og for hvilket forhøjede plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hændelser, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af cobicistat og lægemidler, som er potente induktorer af CYP3A (såsom prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*), rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin) kan føre til reducerede plasmakoncentrationer af cobicistat og derved til, at atazanavir eller darunavir

boostes, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og mulig udvikling af resistens (se pkt. 4.3).

Samtidig brug anbefales ikke

Samtidig administration af cobicistat med lægemidler, som er moderate til svage induktorer af CYP3A kan føre til reducerede plasmakoncentrationer af cobicistat og derved til, at atazanavir og darunavir boostes, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og mulig udvikling af resistens. Sådanne eksempler omfatter, men er ikke begrænset til etravirin, efavirenz, nevirapin og bosentan (se tabel 3).

Samtidig administration af cobicistat med lægemidler, som hæmmer CYP3A kan føre til øgede plasmakoncentrationer af cobicistat. Nogle eksempler omfatter, men er ikke begrænset til itraconazol, ketoconazol og voriconazol (se tabel 3).

Cobicistat administreret samtidig med atazanavir eller darunavir må ikke anvendes i kombination med andre antiretrovirale stoffer, der kræver farmakoboosting ved hjælp af samtidig administration af en CYP3A4-hæmmer, for at nå de ønskede terapeutiske plasmakoncentrationer (dvs. en anden proteasehæmmer). Doseringsanbefalinger for sådanne kombinationer er ikke blevet klarlagt og samtidig administration kan resultere i nedsatte plasmakoncentrationer af atazanavir, darunavir og/eller andre antiretrovirale stoffer, der kræver farmakoboosting, og føre til tab af antiviral aktivitet og udvikling af resistens.

Andre interaktioner

Interaktioner mellem cobicistat og mulige samtidigt administrerede lægemidler ses i tabel 3 nedenfor (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔"). Disse interaktioner er enten baseret på lægemiddelinteraktionsstudier eller forventede interaktioner på grund af det forventede omfang af interaktion og risikoen for alvorlige og/eller livstruende hændelser eller svigtende virkning.

For yderligere lægemiddelinteraktioner med atazanavir eller darunavir, konsulteres deres respektive produktresumé, når der anvendes Tybost.

Tabel 3: Interaktioner mellem cobicistat og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af cobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
ANTIRETROVIRALER		
Nukleosid-revers transkriptase-hæmmere (NRTI'er)		
Tenofovirdisoproxil ¹	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og cobicistat forventes at øge tenofovirplasmakoncentrationen. Tenofovir: AUC: ↑ 23 % C _{max} : ↑ 55 %	Denne stigning betragtes ikke som klinisk relevant og nødvendiggør ikke dosisjustering af tenofovirdisoproxil.
Non-nukleosid-revers transkriptase-hæmmere (NNRTI'er)		
Efavirenz (600 mg enkeltdosis)	Samtidig administration af efavirenz og cobicistat forventes at reducere plasmakoncentrationerne af cobicistat. Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 13 % C _{min} : ND	Plasmakoncentrationerne af atazanavir eller darunavir kan falde som følge af en reduktion i plasmakoncentrationerne af cobicistat, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens. Samtidig administration anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af cobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
Etravirin	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af etravirin og cobicistat forventes at reducere plasmakoncentrationerne af cobicistat.	Plasmakoncentrationerne af atazanavir eller darunavir kan falde som følge af en reduktion i plasmakoncentrationerne af cobicistat, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens. Samtidig administration anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Nevirapin	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af nevirapin og cobicistat forventes at reducere plasmakoncentrationerne af cobicistat. Plasmakoncentrationerne af nevirapin kan øges, når de administreres samtidig med cobicistat.	Plasmakoncentrationerne af atazanavir eller darunavir kan falde som følge af en reduktion i plasmakoncentrationerne af cobicistat, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens. Samtidig administration anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Rilpivirin	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af rilpivirin og cobicistat forventes at øge plasmakoncentrationen af rilpivirin. Rilpivirin forventes ikke at påvirke plasmakoncentrationen af cobicistat.	Ingen dosisjustering af rilpivirin er nødvendig, når atazanavir/cobicistat eller darunavir/cobicistat anvendes samtidig med rilpivirin.
CCR5-antagonister		
Maraviroc	Interaktion er ikke undersøgt. Maraviroc er et substrat for CYP3A og dets plasmakoncentration øges, når det administreres samtidig med potente CYP3A-hæmmere.	Når der administreres maraviroc og Tybost samtidig, skal patienten have maraviroc 150 mg to gange dagligt. Konsultér maravirocs produktresumé for yderligere oplysninger.
ANTI-INFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol	Interaktion er ikke undersøgt. Koncentrationer af ketoconazol og/eller cobicistat kan øges ved samtidig administration af cobicistat.	Når der administreres ketoconazol samtidig med Tybost, bør den maksimale daglige dosis af ketoconazol ikke overskride 200 mg dagligt. Der rådes til forsigtighed og klinisk overvågning ved samtidig administration.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af cobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
Itraconazol Voriconazol Posaconazol Fluconazol	<p>Koncentrationer af itraconazol, fluconazol og posaconazol kan øges ved samtidig administration af cobicistat.</p> <p>Koncentrationer af voriconazol kan øges eller reduceres ved samtidig administration af cobicistat.</p>	<p>Klinisk overvågning anbefales ved samtidig administration med Tybost.</p> <p>Ved samtidig administration af cobicistat bør den maksimale daglige dosis af itraconazol ikke overskride 200 mg dagligt.</p> <p>Voriconazol bør ikke anvendes, medmindre den mulige fordel anses for at opveje risici forbundet med den uforudsigelige virkning på plasmakoncentrationerne.</p>
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifabutin (150 mg hver anden dag)/Elvitegravir (150 mg én gang dagligt)/Cobicistat (150 mg én gang dagligt)	<p>Samtidig administration af rifabutin, en potent CYP3A-induktor, kan reducere plasmakoncentrationerne af cobicistat signifikant.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 66 %</p> <p>Rifabutin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↑ 525 % C_{max}: ↑ 384 % C_{min}: ↑ 394 %</p>	<p>Samtidig administration af cobicistat og rifabutin anbefales ikke. Hvis kombinationen er nødvendig, er den anbefalede dosis rifabutin 150 mg 3 gange ugentligt på faste dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Det er nødvendigt at udføre øget overvågning for rifabutin-associerede bivirkninger, herunder neutropeni og uveitis på grund af en forventet øget eksponering over for desacetyl-rifabutin. En yderligere dosisreduktion af rifabutin er ikke undersøgt. Det bør overvejes, at en dosis på 150 mg to gange ugentligt måske ikke giver en optimal eksponering over for rifabutin, hvilket i så fald fører til en risiko for resistens over for rifabutin og behandlingssvigt.</p>
Makrolidantibiotika		
Clarithromycin	<p>Interaktion er ikke undersøgt.</p> <p>Koncentrationer af clarithromycin kan øges ved samtidig administration med cobicistat.</p>	<p>Koncentrationer af clarithromycin kan øges ved samtidig administration med cobicistat. Alternative antibiotika bør overvejes ved samtidig administration af atazanavir/cobicistat. Konsultér atazanavirs produktresumé for doseringsanbefalinger.</p> <p>Når clarithromycin administreres samtidig med darunavir/cobicistat, konsulteres darunavirs produktresumé for doseringsanbefalinger.</p>
ANTI-NEOPLASTIKA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin	<p>Interaktion er ikke undersøgt.</p> <p>Koncentrationerne af disse lægemidler kan øges, når de administreres samtidig med cobicistat.</p>	<p>Koncentrationerne af disse lægemidler kan øges, når de administreres samtidig med Tybost, hvilket resulterer i risikoen for øgede bivirkninger, der sædvanligvis forbindes med disse anti-cancer lægemidler.</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af cobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
GLUKOKORTIKOIDER		
Alle kortikosteroider med undtagelse af kutane produkter		
Kortikosteroider, der primært metaboliseres via CYP3A (bl.a. betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison og triamcinolon).	Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen af disse lægemidler kan øges ved samtidig administration af cobicistat, hvilket medfører nedsat serumkortisol.	Samtidig brug af cobicistat og kortikosteroider, der metaboliseres via CYP3A (f.eks. fluticasonpropionat eller andre inhalerede eller nasale kortikosteroider) kan øge risikoen for systemiske kortikosteroid-bivirkninger, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression. Samtidig administration af CYP3A-metaboliserede kortikosteroider anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Kortikosteroider, som er mindre afhængige af CYP3A-metabolisering, f.eks. nasal eller inhaleret beclomethason, bør overvejes, navnlig ved langvarig brug.
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin	Interaktion er ikke undersøgt. Cobicistat hæmmer MATE1 reversibelt, og koncentrationer af metformin kan øges ved samtidig administration af cobicistat.	Nøje overvågning af patienten og dosisjustering af metformin anbefales for patienter, som tager Tybost.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Methadon	Methadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ingen dosisjustering af methadon er nødvendig.
Buprenorfin/Naloxon	Buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66 % Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 %	Ingen dosisjustering af cobicistat er nødvendig.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af cobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Drospirenon/Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg enkeltdosis)/ Darunavir (800 mg én gang dagligt)/Cobicistat (150 mg én gang dagligt)	Drospirenon: AUC: ↑ 58 % C _{max} : ↔ C _{min} : NC Ethinylestradiol: AUC: ↓ 30 % C _{max} : ↔ C _{min} : NC	Plasmakoncentrationerne af ethinylestradiol sænkes efter administration af drospirenon/ethinylestradiol samtidig med darunavir/cobicistat. Alternative eller yderligere forholdsregler vedrørende kontraception anbefales, når østrogenbaserede antikonceptiva administreres samtidig med darunavir/cobicistat. Plasmakoncentrationerne af drospirenon øges efter administration af drospirenon/ethinylestradiol samtidig med darunavir/cobicistat. Hvis drospirenon/ethinylestradiol administreres samtidig med darunavir/cobicistat, anbefales klinisk monitorering på grund af risikoen for hyperkaliæmi.
Drospirenon/Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg enkeltdosis)/Atazanavir (300 mg én gang dagligt)/Cobicistat (150 mg én gang dagligt)	Drospirenon: AUC: ↑ 130 % C _{max} : ↔ C _{min} : NC Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NC	Plasmakoncentrationerne af drospirenon øges efter administration af drospirenon/ethinylestradiol samtidig med atazanavir/cobicistat. Hvis drospirenon/ethinylestradiol administreres samtidig med atazanavir/cobicistat, anbefales klinisk monitorering på grund af risikoen for hyperkaliæmi.
Norgestimol/Ethinylestradiol	Interaktion er ikke undersøgt. Koncentrationer af norgestimol kan påvirkes ved samtidig administration af cobicistat.	Der foreligger ingen data vedrørende anbefalinger om anvendelsen af atazanavir/cobicistat eller darunavir/cobicistat sammen med andre orale antikonceptiva end drospirenon/ethinylestradiol. Alternative former for kontraception bør overvejes.
ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flecainid Systemisk lidocain Mexiletin Propafenon	Interaktion er ikke undersøgt. Koncentrationer af disse antiarytmika kan øges ved samtidig administration af cobicistat.	Der rådes til forsigtighed og klinisk overvågning ved samtidig administration af disse antiarytmika og Tybost.
Digoxin (0,5 mg enkeltdosis)/Cobicistat (150 mg flerdosis)	Plasmakoncentrationerne af digoxin kan øges ved samtidig administration af cobicistat. Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 % C _{min} : ND	Peak-koncentrationen af digoxin øges ved samtidig administration af Tybost. Den laveste dosis digoxin skal først ordineres. Serum-digoxinkoncentrationer skal overvåges og anvendes til titrering af digoxindosis for at opnå de ønskede, kliniske virkninger.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af cobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
ANTIHYPERTENSIVA		
Metoprolol Timolol	Interaktion er ikke undersøgt. Koncentrationer af betablokkere kan øges ved samtidig administration af cobicistat.	Klinisk overvågning anbefales og en dosisreduktion kan være nødvendig ved samtidig administration af betablokkere og Tybost.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Interaktion er ikke undersøgt. Koncentrationer af calciumkanalblokkere kan øges ved samtidig administration af cobicistat.	Klinisk overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales ved samtidig administration af disse lægemidler og Tybost.
ENDOTHELIN RECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af bosentan og cobicistat kan føre til nedsatte plasmakoncentrationer af cobicistat.	Plasmakoncentrationerne af atazanavir eller darunavir kan falde som følge af en reduktion i plasmakoncentrationerne af cobicistat, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens. Samtidig administration anbefales ikke (se pkt. 4.4).
ANTICOAGULANTIA		
Dabigatran	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af Tybost kan føre til øgede plasmakoncentrationer af dabigatran med lignende virkninger som ved andre kraftige hæmmere af P-gp.	Samtidig administration af cobicistat og dabigatran er kontraindiceret.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af cobicistat kan føre til øgede plasmakoncentrationer af DOAK-præparatet, hvilket kan føre til en øget blødningsrisiko.	Samtidig administration af apixaban, rivaroxaban eller edoxaban og Tybost anbefales ikke.
Warfarin	Interaktion er ikke undersøgt. Koncentrationer af warfarin kan påvirkes ved samtidig administration af cobicistat.	Det anbefales at overvåge den internationale normaliserede ratio (INR) ved samtidig administration af Tybost.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af cobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin (200 mg to gange dagligt)/Elvitegravir (150 mg én gang dagligt)/Cobicistat (150 mg én gang dagligt)	<p>Samtidig administration af carbamazepin, en potent CYP3A-induktor, kan reducere plasmakoncentrationerne af cobicistat signifikant.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84 % C_{max}: ↓ 72 % C_{min}: ↓ 90 %</p> <p>Carbamazepin: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↑ 40 % C_{min}: ↑ 51 %</p> <p>Carbamazepin-10,11-epoxid: AUC: ↓ 35 % C_{max}: ↓ 27 % C_{min}: ↓ 41 %</p>	Carbamazepin, en potent CYP3A-induktor, reducerer plasmakoncentrationerne af cobicistat og af atazanavir eller darunavir, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens. Samtidig administration af cobicistat og carbamazepin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
INHALERET BETA-AGONIST		
Salmeterol	<p>Interaktion er ikke undersøgt.</p> <p>Samtidig administration af salmeterol og cobicistat kan føre til øgede plasmakoncentrationer af salmeterol.</p>	<p>Øgede plasmakoncentrationer af salmeterol forbindes med risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner.</p> <p>Samtidig administration af salmeterol og Tybost anbefales ikke (se pkt. 4.4).</p>
HMG CO-A REDUKTASEHÆMMERE		
Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	<p>Interaktion er ikke undersøgt.</p> <p>Plasmakoncentrationer af HMG Co-A reductasehæmmere kan øges ved samtidig administration af cobicistat.</p>	<p>Plasmakoncentrationer af pitavastatin, fluvastatin eller pravastatin forventes at stige, når de administreres samtidig med atazanavir/cobicistat eller darunavir/cobicistat.</p> <p>Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af cobicistat og pitavastatin.</p> <p>Konsultér produktresuméet for atazanavir eller darunavir for yderligere oplysninger om anvendelse i kombination med disse lægemidler.</p>
Rosuvastatin (10 mg enkeltdosis)/Atazanavir (300 mg én gang dagligt)/Cobicistat (150 mg én gang dagligt)	<p>Rosuvastatin: AUC: ↑ 242 % C_{max}: ↑ 958 % C_{min}: NC</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Plasmakoncentrationer af rosuvastatin øges ved samtidig administration med atazanavir/cobicistat.</p> <p>Når samtidig administration er nødvendig, må dosis af rosuvastatin ikke overstige 10 mg dagligt, og klinisk sikkerhedsmonitorering (f.eks. myopati) anbefales.</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af cobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
Rosuvastatin (10 mg enkeltdosis)/Darunavir (800 mg én gang dagligt)/Cobicistat (150 mg én gang dagligt)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 93 % C _{max} : ↑ 277 % C _{min} : NC Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Plasmakoncentrationer af rosuvastatin øges ved samtidig administration med darunavir/cobicistat. Det anbefales at starte med den laveste anbefalede dosis rosuvastatin og titrere baseret på klinisk respons, mens der monitoreres for sikkerhed (f.eks. myopati).
Atorvastatin (10 mg enkeltdosis)/Atazanavir (300 mg)/Cobicistat (150 mg én gang dagligt)	Atorvastatin: AUC: ↑ 822 % C _{max} : ↑ 1785 % C _{min} : NC Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Plasmakoncentrationer af atorvastatin øges ved samtidig administration med atazanavir/cobicistat. Samtidig administration anbefales ikke.
Atorvastatin (10 mg enkeltdosis)/Darunavir (800 mg)/Cobicistat (150 mg én gang dagligt)	Atorvastatin: AUC: ↑ 290 % C _{max} : ↑ 319 % C _{min} : NC Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Plasmakoncentrationer af atorvastatin øges ved samtidig administration med darunavir/cobicistat. Når samtidig administration er nødvendig, anbefales det at starte med en dosis atorvastatin på 10 mg og titrere baseret på klinisk respons, mens der monitoreres for sikkerhed (f.eks. myopati).
PHOSPHODIESTERASE TYPE-5 (PDE-5) -HÆMMERE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaktion er ikke undersøgt. PDE-5-hæmmere metaboliseres primært af CYP3A. Samtidig administration med cobicistat kan føre til øgede plasmakoncentrationer af sildenafil, tadalafil og vardenafil, hvilket kan føre til bivirkninger associeret med PDE-5-hæmmeren.	Samtidig administration af Tybost og sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Der bør udvises forsigtighed, og en dosisreduktion bør overvejes ved samtidig administration af Tybost og tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension. Til behandling af erektionsproblemer anbefales det, at en enkeltdosis af sildenafil på ikke over 25 mg hver 48. time, vardenafil på ikke over 2,5 mg hver 72. time eller tadalafil på ikke over 10 mg hver 72. time administreres sammen med Tybost.
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive serotoningoptagelseshæmmere (SSRI'er)		
Trazodon	Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationer af trazodon kan øges ved samtidig administration af cobicistat.	Dosistitrering kan være nødvendig for de fleste lægemidler i SSRI-klassen, når de administreres samtidig med Tybost.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedr. samtidig administration af cobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Interaktion er ikke undersøgt. Koncentrationer af disse immunosuppressiva kan øges ved administration af cobicistat.	Der anbefales terapeutisk overvågning ved samtidig administration af Tybost.
NEUROLEPTIKA		
Perphenazin Risperidon Thioridazin	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af neuroleptika og cobicistat kan resultere i øgede plasmakoncentrationer af neuroleptika.	For disse neuroleptika skal en reduktion af dosis af neuroleptika overvejes ved samtidig administration af Tybost.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Interaktion er ikke undersøgt. Koncentrationer af disse sedativa/hypnotika kan øges ved samtidig administration af cobicistat.	For disse sedativa/hypnotika kan en dosisreduktion være nødvendig, og det anbefales at overvåge koncentrationen.
MIDLER MOD PODAGRA		
Colchicin	Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationer af colchicin kan øges ved samtidig administration af cobicistat.	Dosisreduktioner af colchicin kan være nødvendigt. Cobicistat bør ikke administreres sammen med colchicin til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

ND = Ikke klarlagt

NC = Ikke beregnet

DOAK = direkte oral antikoagulant

¹ Studiet blev udført med tenofovirdisoproxilfumarat

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige kliniske data fra anvendelsen af cobicistat til gravide kvinder.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger af cobicistat hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Behandling med cobicistat og atazanavir eller darunavir under graviditeten medfører lavere eksponering for atazanavir eller darunavir, hvilket kan være forbundet med en øget risiko for virologisk svigt og en øget risiko for overførsel af hiv-infektion fra mor til barn. Behandling med cobicistat og atazanavir eller darunavir bør ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, der bliver gravide under behandling med cobicistat og atazanavir eller darunavir, skal skiftes til et andet regime (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amning

Det er ukendt, om cobicistat/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at cobicistat/metabolitter udskilles i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Tybost må derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbørn anbefales det, at hiv-inficerede kvinder under ingen omstændigheder ammer deres børn.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af cobicistat på fertilitet. Dyrestudier indikerer ikke skadelige virkninger af cobicistat på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tybost påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter bør dog informeres om, at svimmelhed er blevet indberettet under behandling, der inkluderer cobicistat.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Bivirkninger for cobicistat-boostet atazanavir var konsistente med sikkerhedsprofilen for ritonavir-boostet atazanavir. De hyppigst rapporterede bivirkninger over for cobicistat-boostet atazanavir var forbundet med forhøjede bilirubinniveauer (se tabel 4).

Resumé af bivirkninger i tabelform

Cobicistats sikkerhed er baseret på 144 ugers data fra et randomiseret, aktivt-kontrolleret klinisk fase 3-studie (GS-US-216-0114), i hvilket 692 behandlingsnaive patienter fik mindst én dosis cobicistat-boostet atazanavir (n = 344) eller ritonavir-boostet atazanavir (n = 348) administreret med emtricitabin og tenofovirdisoproxilfumarat i fastdosis-kombination. Ud af disse 692 patienter fik 613 (300 atazanavir/cobicistat og 313 atazanavir/ritonavir) og 496 (250 atazanavir/cobicistat og 246 atazanavir/ritonavir) hhv. mindst 48 og 144 ugers behandling.

Bivirkninger ved cobicistat-boostet atazanavir, set i løbet af 144 uger i det kliniske studie GSUS2160114, er angivet efter systemorganklasse og højeste observerede frekvens i tabel 4 herunder. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter alvorlighed. De alvorligste bivirkninger er anført først. Frekvens er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4: Oversigt over bivirkninger af cobicistat-boostet atazanavir baseret på 144 ugers observation i fase 3-studiet GS-US-216-0114

Hyppighed	Bivirkninger
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Almindelig:	hyperglykæmi, øget appetit
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	
Almindelig:	insomni, unormale drømme
Ikke almindelig:	depression, søvnforstyrrelse
<i>Nervesystemet:</i>	
Almindelig:	hovedpine, svimmelhed, somnolens, dysgeusi
<i>Øjne:</i>	
Meget almindelig:	okulær icterus
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	kvalme
Almindelig:	opkastning, diarré, dyspepsi, abdominalsmerter, abdominal udspiling, flatulens, tør mund
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Meget almindelig:	gulsot
Almindelig:	hyperbilirubinæmi

Hyppighed	Bivirkninger
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig:	udslæt
Ikke almindelig:	pruritus
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Ikke almindelig:	myalgi
<i>Nyrer-og urinveje:</i>	
Ikke almindelig:	nephrolithiasis, hæmaturi, proteinuri
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Almindelig:	træthed
Ikke almindelig:	pyreksi, asteni

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat nyrefunktion

Cobicistat reducerer den estimerede kreatininclearance på grund af hæmning af den tubulære sekretion af kreatinin. Stigning fra *baseline* i serum-kreatinin på grund af cobicistat alene, overstiger generelt ikke 0,4 mg/dl.

I studie GS-US-216-0114 opstod der fald i den estimerede kreatininclearance tidligt i behandlingen med cobicistat, hvorefter den stabiliserede sig. Middelændringen (\pm SD) i estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) efter Cockcroft-Gault-metoden efter 144 ugers behandling var $-15,1 \pm 16,5$ ml/min i cobicistat-boostet atazanavir plus emtricitabin og tenofovirdisoproxilfumarat i fastdosis-kombination-gruppen og $-8,0 \pm 16,8$ ml/min i ritonavir-boostet atazanavir plus emtricitabin og tenofovirdisoproxilfumarat i fastdosis-kombination-gruppen.

Virksomheder på leveren

I studie GS-US-216-0114 var hyperbilirubinæmi ($> 1 \times$ ULN) almindelig: 97,7 % i cobicistat-boostet atazanavir plus emtricitabin og tenofovirdisoproxilfumarat i fastdosis-kombination-gruppen og 97,4 % i ritonavir-boostet atazanavir plus emtricitabin og tenofovirdisoproxilfumarat i fastdosis-kombination-gruppen til og med 144 ugers behandling. Imidlertid havde en højere procentdel af personerne i den cobicistat-boostede gruppe forhøjelser i total-bilirubin $> 2 \times$ ULN end i den ritonavir-boostede gruppe (88,0 % *versus* 80,9 %). Raterne for seponering af lægemidlet på grund af bilirubin-relaterede bivirkninger var lave og sammenlignelige i de 2 grupper (4,9 % i den cobicistat-boostede gruppe og 4,0 % i den ritonavir-boostede gruppe). En stigning på $> 3 \times$ ULN i alaninaminotransferase eller aspartataminotransferase blev registreret hos 12,8 % af forsøgspersonerne i den cobicistat-boostede gruppe og hos 9,0 % i den ritonavir-boostede gruppe.

Pædiatrisk population

Cobicistats sikkerhed blev vurderet hos 21 hiv-1 inficerede virologisk undertrykte pædiatriske patienter i alderen mellem 12 og < 18 år gennem 48 uger i et åbent klinisk studie (GS-US-216-0128) med cobicistat-boostet atazanavir ($n = 14$) eller darunavir ($n = 7$) plus to NRTI'er. I dette studie lignede cobicistats sikkerhedsprofil den, der fandtes hos voksne.

Andre særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Tybstos sikkerhed hos 73 hiv-1-inficerede behandlingserfarne patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 50-89 ml/min efter Cockcroft-Gault-metoden), som skiftede farmakokinetisk forstærker fra ritonavir til cobicistat, blev evalueret i et åbent klinisk studie (GS-US-236-0118) med cobicistat-boostet atazanavir eller darunavir plus to NRTI'er. Ved uge 96 var middelændringen i serum-kreatinin $0,07 \pm 0,15$ mg/dl, og middelændringen i eGFR var $-6,2 \pm 9,07$ ml/min efter Cockcroft-Gault-metoden. Cobicistats virkning på serum-kreatinin og eGFR hos patienter, som skiftede fra ritonavir til cobicistat i studie GS-US-236-0118, var konsistent med virkningen hos behandlingsnaive patienter i studie GS-US-216-0114.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8). Behandling af overdosering med cobicistat består af en støttende standardbehandling, herunder overvågning af vitale tegn samt observation af patientens kliniske status.

Der er ingen specifik antidot for overdosering med cobicistat. Da cobicistat i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at det i signifikant grad vil fjernes ved hæmodialyse eller peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alle andre terapeutiske produkter, ATC-kode: V03AX03

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Cobicistat er en selektiv, mekanisme baseret hæmmer af cytokromer P450 fra CYP3A-undergruppen. Hæmning af CYP3A-medieret metabolisme af cobicistat øger den systemiske eksponering over for CYP3A-substrater (såsom atazanavir eller darunavir), som har begrænset, oral biotilgængelighed og en kort halveringstid på grund af den CYP3A-afhængige metabolisme.

Virningen af cobicistat på atazanavir farmakokinetik blev påvist i den farmakokinetiske undergruppe (n = 48) i fase 3-studiet GS-US-216-0114 i hvilket hiv-1-inficerede patienter fik atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg eller atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg, begge i kombination med emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat i fastdosis-kombination. Atazanavirs steady-state farmakokinetiske parametre kunne sammenlignes, når de blev boostet med cobicistat *versus* ritonavir (se tabel 5).

Tabel 5: Farmakokinetiske parametre [middel ± SD (% CV)] af atazanavir i den farmakokinetiske undergruppe i fase 3 (studie GS-US-216-0114)

Atazanavirs farmakokinetiske parametre	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 22)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 26)
AUC _{tau} (µg•t/ml)	46,13 ± 26,18 (56,8)	47,59 ± 24,39 (51,2)
C _{max} (µg/ml)	3,91 ± 1,94 (49,6)	4,76 ± 1,94 (40,8)
C _{tau} (µg/ml)	0,80 ± 0,72 (90,3)	0,85 ± 0,72 (84,7)

^a Plus baggrundsbehandlingsplan med emtricitabin 200 mg og tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg i fastdosis-kombination

Den farmakokinetiske forstærkende virkning af cobicistat på darunavir blev evalueret i et fase 1 kliniskstudie GS-US-216-0115 med 31 sunde forsøgspersoner, der fik administreret darunavir 800 mg i kombination med cobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg, alle én gang dagligt, i 10 dage. Darunavirs steady-state farmakokinetiske parametre kunne sammenlignes, når de blev boostet med cobicistat *versus* ritonavir (se tabel 6).

Tabel 6: Farmakokinetiske parametre [middel ± SD (% CV)] af darunavir 800 mg administreret samtidig med cobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg én gang dagligt

Darunavirs farmakokinetiske parametre	Darunavir 800 mg + cobicistat 150 mg én gang dagligt (n = 31)	Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg én gang dagligt (n = 31)
AUC _{tau} (µg·t/ml)	81,08 ± 25,15 (31,0)	79,99 ± 27,20 (34,0)
C _{max} (µg/ml)	7,74 ± 1,69 (21,8)	7,46 ± 1,52 (20,3)
C _{0h} (µg/ml)	2,40 ± 1,22 (50,7)	2,48 ± 0,85 (34,3)

Antiviral aktivitet *in vitro*

Cobicistat har ingen målelig antiviral aktivitet mod hiv-1, HBV eller HCV og antagoniserer ikke den antivirale virkninger af hiv-hæmmere.

Klinisk erfaring

Antivirale effektdata fra randomiserede, kontrollerede studier er tilgængelige for cobicistat-boostet atazanavir, men ikke for cobicistat-boostet darunavir (se pkt. 4.4 og 5.2)

Hos behandlingsnaive, hiv-1-inficerede patienter

Sikkerheden og virkningen af cobicistat med atazanavir hos hiv-1-inficerede patienter blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt-kontrolleret fase 3 studie GS-US-216-0114 hos hiv-1-inficerede patienter med *baseline* estimeret kreatininclearance over 70 ml/min, som var behandlingsnaive (n = 692).

Patienterne blev randomiseret i et 1:1 forhold til at modtage enten atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg én gang dagligt eller atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg én gang dagligt, begge administreret med en fastdosis-behandlingsplan, der indeholdt tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg og emtricitabin 200 mg administreret som en fastdosis-kombinationstablet. Randomiseringen blev stratificeret ved screening af hiv-1-rna-niveau (≤ 100.000 kopier/ml eller > 100.000 kopier/ml). Virologisk respons hastighed blev evalueret i begge behandlingsgrupper og virologisk respons blev defineret som opnåelse af en ikke måleligt *viral load* (< 50 hiv-1-rna-kopier/ml). Vira var kendt som værende følsomme over for atazanavir, emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat ved *baseline*.

Baseline karakteristika og behandlingsresultater ved uge 48 og 144 for studie GS-US-216-0114 er anført i hhv. tabel 7 og 8.

Tabel 7: Demografiske og *baseline* sygdomskarakteristika for antiretroviral-naive, hiv-1-inficerede voksne personer i studie GS-US-216-0114

	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)
Demografikarakteristika		
Medianalder, år (min-max)	36 (19-62)	37 (19-70)
Køn		
Mand	83,4 %	82,5 %
Kvinde	16,6 %	17,5 %
Etnisk oprindelse		
Hvid	57,6 %	61,8 %
Sort/afroamerikaner	18,9 %	18,1 %
Asiatisk	12,8 %	10,6 %
Andet	10,8 %	9,5 %

	Atazanavir + cobicistat^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^a (n = 348)
Sygdomskarakteristika ved <i>baseline</i>		
Median plasma hiv-1-rna ved <i>baseline</i> (interval) log ₁₀ kopier/ml	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Procentdel af personer med <i>viral load</i> > 100.000 kopier/ml	38,4 %	41,1 %
Median CD4+ celletal ved <i>baseline</i> (interval), celler/ mm ³	348 (1-1,075)	341 (10-1,455)
Procentdel af personer med CD4+ celletal < 200 celler/mm ³	17,4 %	16,4 %

^a Plus baggrundsbehandlingsplan med emtricitabin 200 mg og tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg i fastdosis-kombination

Tabel 8: Virologisk resultat af randomiseret behandling i studie GS-US-216-0114 ved uge 48 og 144

	Uge 48^a		Uge 144^b	
	Atazanavir + cobicistat^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)	Atazanavir + cobicistat^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)
Virologisk succes Hiv-1-rna < 50 kopier/ml	85 %	87 %	72 %	74 %
Behandlingsforskel	-2,2 % (95 % CI = -7,4 %, 3,0 %)		-2,1 % (95 % CI = -8,7 %, 4,5 %)	
Virologisk svigt^c	6 %	4 %	8 %	5 %
Ingen virologiske data i uge 48- eller uge 144-vinduet	9 %	9 %	20 %	21 %
Seponerede studiemedicin som følge af AE (<i>adverse event</i>) eller død ^d	6 %	7 %	11 %	11 %
Seponerede studiemedicin som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv-1-rna < 50 kopier/ml ^e	3 %	2 %	8 %	10 %
Manglende data i tidsvinduet, men får studiemedicin	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %

^a Uge 48-vindue er fra dag 309 til 378 (inklusive).

^b Uge 144-vindue er fra dag 967 til 1,050 (inklusive).

^c Omfatter personer som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48- eller 144-vinduet, personer som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, personer, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event*, død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en *viral load* på ≥ 50 kopier/ml.

^d Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en *adverse event* (AE) eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.

^e Omfatter personer, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event*, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning.

^f Plus baggrundsbehandlingsplan med emtricitabin 200 mg og tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg i fastdosis-kombination

Atazanavir + cobicistat + emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat i fastdosis-kombination var non-inferiore med hensyn til at opnå hiv-1-rna < 50 kopier/ml, sammenlignet med atazanavir + ritonavir + emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat i fastdosis-kombination.

Ændringer i CD4+ celletal til og med uge 48 og 144 i studie GS-US-216-0114 vises i tabel 9.

Tabel 9: Ændringer i CD4+ celletal til og med uge 48 og 144 i studie GS-US-216-0114

	Uge 48		Uge 144	
	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal fra <i>baseline</i> (celler/mm ³) ^b	213	219	310	332

^a Plus baggrundsbehandling med emtricitabin 200 mg og tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg i fastdosis-kombination

^b Manglende = ekskluderet analyse

I en analyse af forsøgspersoner, hvis behandling svigtede i studiet GS-US-216-0114 til og med uge 144, forelå der evaluerbare genotypiske data fra isolater parret ved *baseline* og efter behandlingssvigt for alle 21 virologiske svigt i cobicistat-gruppen. Blandt de 21 patienter udviklede 3 emtricitabin-associeret resistenssubstitution M184V. Ingen forsøgsperson udviklede de tenofovir-associerede resistenssubstitutioner K65R eller K70E, eller nogen primær resistenssubstitution associeret med proteasehæmmere. I ritonavir-gruppen forelå der genotypedata for alle 19 patienter med virologisk svigt. Blandt de 19 patienter udviklede 1 emtricitabin-associeret resistenssubstitution M184V uden tenofovir- eller primær proteasehæmmer-associerede resistenssubstitutioner.

Pædiatrisk population

Cobicistats sikkerhed og effekt sammen med atazanavir eller darunavir blev vurderet i et åbent fase 2/3 studie GS-US-216-0128 hos 21 hiv-1 inficerede virologisk undertrykte pædiatriske patienter i alderen mellem 12 og < 18 år med en skønnet kreatinin-clearance ved *baseline* på ≥ 90 ml/min. Patienterne modtog cobicistat 150 mg én gang dagligt sammen med enten atazanavir 300 mg én gang dagligt (n = 14) eller darunavir 800 mg én gang dagligt (n = 7), hver af dem administreret med en baggrundsplan indeholdende to NRTI'er.

Patienternes gennemsnitsalder var 14 år (interval: 12 til 17); 62 % var af hankøn; 38 % var asiater, 33 % var hvide og 19 % var sorte. Ved *baseline* havde 20/21 forsøgspersoner plasma hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, og 1 forsøgsperson havde plasma hiv-1 RNA = 50 kopier/ml.

Hos patienter behandlet med cobicistat + atazanavir var det mediane CD4+ celletal og CD4+% henholdsvis 770 celler/mm³ (interval: 486 til 1765) og 33 % (interval: 23 % til 45 %) ved *baseline*. I Uge 48 havde 93 % (13/14) af patienterne hiv-1 RNA < 50 kopier/ml og den mediane ændring fra *baseline* i CD4+ celletal og CD4+% var henholdsvis -60 celler/mm³ og -0,3 %. Hos patienter behandlet med cobicistat + darunavir var det mediane CD4+ celletal og CD4+% ved *baseline* henholdsvis 1117 celler/mm³ (interval: 658 til 2416) og 45 % (interval: 28 % til 56 %). I Uge 48 havde 86 % (6/7) af patienterne bevaret hiv-1 RNA < 50 kopier/ml (1 forsøgsperson havde manglende data), og den mediane ændring fra *baseline* i CD4+ celletal og CD4+% var henholdsvis -342 celler/mm³ og -6 %. Samlet set var 3 ud af 21 patienter kvalificerede til resistensanalyse: 1 patient viste ingen resistens i protease eller revers transkriptase og 2 havde manglende data på grund af analysefejl.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med cobicistat i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af hiv-1-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af cobicistat sammen med mad hos hiv-1-inficerede personer blev maksimale plasmakoncentrationer observeret 4 timer efter dosering for cobicistat. Steady-state gennemsnitlige værdier for hhv. C_{max} , AUC_{tau} og C_{trough} (gennemsnit \pm SD) efter flere doser af cobicistat hos hiv-1-inficerede personer ($n = 68$), var $1,2 \pm 0,3 \mu\text{g/ml}$, $10,9 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ og $0,07 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$.

Der blev ikke udført et studie af virkningen af mad for Tybost. I kliniske studier blev cobicistat administreret samtidig med atazanavir eller darunavir i forbindelse med måltider i henhold til produktresuméet for disse stoffer. Det anbefales, at Tybost administreres sammen med mad.

Fordeling

Cobicistat er 97-98 % bundet til humane plasmaproteiner og den gennemsnitlige lægemiddelkoncentration i plasma var 2.

Biotransformation

Cobicistat metaboliseres via CYP3A (overvejende)- og CYP2D6 (i mindre grad)-medieret oxidation og gennemgår ikke glukuronidation. Efter oral administration af [^{14}C]cobicistat var 99 % af den cirkulerende radioaktivitet i plasma fra uændret cobicistat. Der er observeret lave metabolitniveauer i urin og fæces og det bidrager ikke til cobicistats CYP3A-hæmmende aktivitet.

Elimination

Efter oral administration af [^{14}C]cobicistat blev hhv. 86 % og 8,2 % af dosis genfundet i fæces og urin. Den mediane terminale halveringstid i plasma for efter administration af Tybost er ca. 3-4 timer.

Linearitet/non-linearitet

Cobicistat eksponeringer er non-lineare og større end dosis-proportionale i området 50 mg til 400 mg, og i overensstemmelse med den mekanisme baserede CYP3A-hæmmer.

Ældre

Cobicistats farmakokinetik er ikke blevet fuldt evalueret hos ældre patienter (65 år og derover).

Køn

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af køn for cobicistat.

Etnisk oprindelse

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af etnicitet for cobicistat.

Pædiatrisk population

Hos pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, som fik cobicistat-boostet atazanavir ($n = 14$) eller darunavir ($n = 7$) i studiet GS-US-216-0128 var eksponeringerne for atazanavir og cobicistat (AUC_{tau} , C_{max} og C_{trough}) højere (24 % til 180 %) end hos voksne; men forhøjelserne blev ikke betragtet som klinisk signifikante, idet sikkerhedsprofilerne var ens hos voksne og pædiatriske patienter.

Gennemsnitlig darunavir C_{trough} var lavere (61 %) hos de pædiatriske patienter end hos de voksne, men

blev ikke betragtet som klinisk signifikant baseret på eksponering-responsforhold. Cobicistats farmakokinetik hos pædiatriske forsøgspersoner < 12 år eller < 35 kg er ikke blevet klarlagt.

Nedsat nyrefunktion

Et farmakokinetikstudie af cobicistat blev udført hos non-hiv-1-inficerede personer med svært nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance under 30 ml/min). Der blev ikke observeret nogen betydningsfulde forskelle i farmakokinetikken for cobicistat hos personer med svært nedsat nyrefunktion og hos raske personer, hvilket er i overensstemmelse med cobicistats lave nyreclearance.

Nedsat leverfunktion

Cobicistat metaboliseres og udskilles primært i leveren. Et farmakokinetikstudie af cobicistat blev udført hos non-hiv-1-inficerede personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for cobicistat hos personer med moderat nedsat leverfunktion og hos raske personer. Ingen dosisjustering af cobicistat er nødvendig for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Virkningen af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) på cobicistats farmakokinetik er ikke undersøgt.

Samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Cobicistats farmakokinetik er ikke blevet fuldt evalueret hos forsøgspersoner med samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der blev ikke observeret nogen teratogene virkninger i udviklingstoksicitetsstudier med rotter og kaniner. Hos rotter forekom der ossifikationsændringer i fostres rygsøjle og sternum ved en dosis, der producerede signifikant maternel toksicitet.

Ex vivo-studier af kaniner og *in vivo*-studier af hunde tyder på, at cobicistat har en lav risiko for QT-forlængelse, og kan forlænge PR-intervallet let og reducere den venstre ventrikelfunktion ved gennemsnitlige koncentrationer, der er mindst 10 gange højere end den humane eksponering ved den anbefalede daglige dosis på 150 mg.

Et langvarigt karcinogenicitetsstudie af cobicistat hos rotter afslørede tumorgenicitet specifikt for denne art, som vurderes at være af ringe relevans for mennesker. Et langvarigt karcinogenicitetsstudie med mus viste ingen karcinogenicitet.

Det aktive stof cobicistat nedbrydes ikke i miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Siliciumdioxid
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose

Filmovertræk

Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)
Macrogol 3350 (E1521)
Polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret) (E1203)
Talkum (E553B)
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-tabletbeholder med børnesikret lukke af polypropylen indeholdende 30 filmovertrukne tabletter sammen med silicagel-tørremiddel.

Pakningsstørrelser, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter eller 3 tabletbeholdere med 30 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/872/001
EU/1/13/872/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. september 2013
Dato for seneste fornyelse: 26 juli 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ BEHOLDER OG PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tybost 150 mg filmovertrukne tabletter
cobicistat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg cobicistat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow FCF aluminium lake (E110). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/872/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/13/872/002 90 (3 tabletkompartimenter med 30) filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Tybost [kun på den ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [Kun på den ydre emballage]

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

[Kun på den ydre emballage]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tybost 150 mg filmovertrukne tabletter cobicistat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Tybost
3. Sådan skal De tage Tybost
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tybost indeholder det aktive stof cobicistat.

Tybost anvendes til behandling af human immundefektvirus-1 (hiv-1) infektion – det virus, der giver erhvervet immundefektsyndrom (aids). Det anvendes hos hiv-1 inficerede voksne og unge i alderen 12 år og derover:

- som vejer mindst 35 kg (når det gives sammen med atazanavir 300 mg) eller
- som vejer mindst 40 kg (når det gives sammen med darunavir 800 mg)

Tybost virker som en **booster** (*forstærkende middel*) til **atazanavir eller darunavir** (begge proteasehæmmere) for at hjælpe med at forbedre deres virkning (se afsnit 3 i denne indlægsseddel).

Tybost behandler ikke Deres hiv direkte, men forhøjer niveauer af atazanavir og darunavir i blodet. Tybost gør dette ved at sænke nedbrydningshastigheden af atazanavir og darunavir, hvilket vil få dem til at forblive i kroppen i længere tid.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Tybost

Tag ikke Tybost

- Hvis De er allergisk over for cobicistat eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne medicin (angivet i punkt 6 i denne indlægsseddel).
- Hvis De tager lægemidler, der indeholder nogle af følgende:
 - **alfuzosin**, anvendes til at behandle en forstørret blærehalskirtel
 - **dabigatran**, anvendes til at forebygge og behandle blodpropper
 - **amiodaron, quinidin**, anvendes til at korrigere uregelmæssige hjerteslag
 - **carbamazepin, phenobarbital, phenytoin**, anvendes til at forebygge krampeanfald

- **rifampicin**, anvendes til at forebygge og behandle tuberkulose og andre infektioner
- **dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin**, anvendes til at behandle migræne-hovedpine
- **prikbladet perikum** (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst
- **lovastatin, simvastatin**, anvendes til at sænke kolesterol i blodet
- **pimozid, lurasidon**, anvendes til at behandle unormale tanker og følelser
- **sildenafil**, anvendes til at behandle pulmonal arteriel hypertension – en lungesygdom, der gør det vanskeligt at trække vejret
- oralt administreret **midazolam, triazolam**, anvendes til at hjælpe dig med at sove og/eller lindre angst

→ Hvis noget af dette gælder for Dem, må De ikke tage Tybost og De skal omgående fortælle Deres læge det.

Advarsler og forsigtighedsregler

De skal fortsætte med at være under lægens opsyn, mens De tager Tybost.

De kan stadig overføre hiv, mens De tager denne medicin, selvom risikoen er formindsket med effektiv antiretroviral terapi. Tal med Deres læge om, hvilke forholdsregler der skal træffes, for at undgå at smitte andre mennesker. Denne medicin behandler ikke direkte Deres hiv-infektion. De kan stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion. De bør være i regelmæssig kontakt med Deres læge.

Kontakt lægen, før De tager Tybost:

- **Hvis De tager en anden proteasehæmmer.** Tybost taget med atazanavir eller darunavir må ikke anvendes sammen med andre antivirale lægemidler, der kræver forstærkning.
- **Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De har eller har haft nyresygdom, eller hvis prøver har vist problemer med Deres nyrer.** Deres læge vil nøje overveje, om De skal behandles med Tybost.
- **Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De har eller har haft svær leversygdom, eller hvis prøver har vist problemer med Deres lever.** Deres læge vil nøje overveje, om De skal behandles med Tybost.

→ Hvis noget af dette gælder for Dem, skal De tale med lægen før De tager Tybost.

Børn og unge

Denne medicin må ikke gives til børn under 12 år eller som vejer mindre end 35 kg (eller 40 kg) som forklaret i afsnit 3 i denne indlægsseddel. Anvendelsen af Tybost til børn under 12 år, eller som vejer under 35 kg er ikke undersøgt endnu.

Brug af anden medicin sammen med Tybost

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Tybost kan påvirke andre stoffer. Som et resultat heraf kan mængden af Tybost eller anden medicin i Deres blod påvirkes. Dette kan forhindre, at Deres medicin virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen justerer Deres dosis eller kontrollerer niveauet af medicin i Deres blod.

Visse lægemidler må aldrig tages sammen med Tybost.

De er nævnt ovenfor under overskriften "Tag ikke Tybost - Hvis De tager lægemidler, der indeholder nogle af følgende".

Lægemidler anvendt til behandling af hiv-infektion:

De må ikke tage Tybost med andre lægemidler, der indeholder:

- **ritonavir**
- **cobicistat**

Tal med Deres læge, hvis De tager

- **en anden proteasehæmmer**
- **efavirenz**
- **etravirin**
- **nevirapin**
- **maraviroc**

→ **Fortæl lægen**, hvis De tager en eller flere af disse hiv-lægemidler.

Andre typer lægemidler:

- **ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol og fluconazol**, lægemidler, der anvendes til at behandle svampeinfektioner
- **clarithromycin og rifabutin**, lægemidler, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner, herunder tuberkulose
- **dasatinib, nilotinib, vinblastin og vincristin**, lægemidler, der anvendes til at behandle kræft
- **kortikosteroider**, herunder **betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison og triamcinolon**. Disse lægemidler anvendes til behandling af allergier, astma, inflammatoriske (betændelseslignende) tarmsygdomme, inflammatoriske tilstande i øjne, led og muskler samt andre inflammatoriske tilstande. De må kun bruge disse lægemidler, hvis andre lægemidler ikke kan anvendes, og kun efter en lægelig vurdering og under tæt lægelig overvågning for kortikosteroid-bivirkninger
- **metformin**, lægemiddel, der anvendes til at behandle type 2-diabetes
- **orale eller implanterede hormonale præventionsmidler**, der anvendes til at forebygge graviditet
- **amlodipine, digoxin, diltiazem, disopyramid, felodipin, flecainid, systemisk lidocain, metoprolol, mexiletin, nicardipin, nifedipin, propafenon, timolol og verapamil**, lægemidler, der anvendes til at behandle hjerteproblemer
- **bosentan**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle pulmonal arteriel hypertension
- **apixaban, edoxaban, rivaroxaban og warfarin**, lægemidler, der anvendes til at forebygge og behandle blodpropper
- **salmeterol**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle astma
- **atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin og rosuvastatin**, lægemidler, der anvendes til at sænke kolesterol
- **sildenafil og vardenafil**, lægemidler, der anvendes til at behandle impotens og **tadalafil**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle impotens og pulmonal hypertension
- **trazodon**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle depression
- **ciclosporin, sirolimus og tacrolimus**, lægemidler, der anvendes til at kontrollere kroppens immunrespons efter en transplantation
- **buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, perphenazin, risperidon, thioridazin, zolpidem**, lægemidler, der anvendes til at behandle lidelser i nervesystemet
- **colchicin**, et lægemiddel, der anvendes til behandling af podagra.

→ **Fortæl lægen**, hvis De tager nogle af disse lægemidler.

→ **Fortæl lægen, hvis De tager disse eller andre lægemidler**. Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte Deres læge.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel.

- **Fortæl det straks til lægen, hvis De er gravid, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid.** Gravide kvinder bør ikke tage Tybost sammen med atazanavir eller darunavir. Mængden af disse lægemidler i Deres blod kan falde under graviditet, hvilket kan forhindre dem i at virke korrekt.
- **De må ikke amme, mens De er i behandling med Tybost.** Det er ukendt, om det aktive stof i dette lægemiddel kan udskilles i mælken hos mennesker. Hvis De er en kvinde med hiv, anbefales det, at De ikke ammer for at undgå at overføre virus til barnet via Deres brystmælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle patienter har indberettet svimmelhed under behandling med Tybost samtidig med atazanavir eller darunavir. Hvis De oplever dette, mens De tager Tybost, må De ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøjer eller maskiner.

Tybost indeholder sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

Fortæl lægen, hvis De er overfølsom over for sunset yellow FCF aluminium lake (E110). Tybost indeholder sunset yellow FCF aluminium lake, som kan forårsage allergiske reaktioner.

3. Sådan skal De tage Tybost

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis for voksne er:

- **En tablet om dagen gennem munden sammen med mad.** Tabletten må ikke tygges, knuses eller deles.
- **Tybost må ikke tages sammen med atazanavir (300 mg) eller darunavir (800 mg).**

Anbefalet dosis for unge i alderen 12 til under 18 år:

- **En tablet hver dag indtaget gennem munden, sammen med mad.** Tabletten må ikke tygges, knuses eller deles.
- Når Tybost tages sammen med **atazanavir (300 mg)**, skal unge veje **mindst 35 kg**.
- Når Tybost tages sammen med **darunavir (800 mg)**, skal unge veje **mindst 40 kg**.

Tag altid den dosis, Deres læge har anbefalet for at sikre, at medicinen er fuldt ud effektiv. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De har fået besked på det af Deres læge.

Hvis De har taget for meget Tybost

Hvis De ved et uheld tager mere end den anbefalede dosis Tybost, kan De have større risiko for at få bivirkninger med denne medicin (se punkt 4 i denne indlægsseddel).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen med, så De let kan vise, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Tybost

Det er vigtigt, at De husker at tage hver dosis af Tybost.

Hvis De har glemt at tage en dosis og kommer i tanker om det:

- **inden 12 timer** efter det tidspunkt, De normalt tager Tybost på, skal De tage tabletten så hurtigt som muligt. Tag altid tabletten sammen med mad. Derefter tages den næste dosis som sædvanligt i kombination med atazanavir eller darunavir.
- **12 timer eller længere** efter det tidspunkt, De normalt tager Tybost på, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis sammen med mad, til sædvanlig tid.

Hold ikke op med at tage Tybost

Hold ikke op med at tage Tybost uden at tale med Deres læge. Hvis De holder op med at tage Tybost samt atazanavir eller darunavir, kan det nedsætte, hvor vellykkede fremtidige behandlinger, ordineret af Deres læge, bliver.

Opbevar altid nok Tybost, så du ikke løber tør. Når De snart ikke har mere af Tybost, skal De bede om mere fra lægen eller på apoteket.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Når hiv-infektion behandles, er det ikke altid muligt at afgøre, om nogle af de uønskede virkninger er forårsaget af Tybost eller af anden medicin, som De tager samtidigt, eller af selve hiv-sygdommen. Der kan opstå følgende bivirkninger, når De tager Tybost sammen med atazanavir.

Meget almindelige bivirkninger

(kan opstå hos flere end 1 ud af 10 personer)

- kvalme
- gulfarvning af hud og/eller øjne (*gulsot*)

Almindelige bivirkninger

(kan opstå hos op til 1 ud af 10 personer)

- høje sukkerniveauer i blodet (*hyperglykæmi*)
- øget appetit, smagsforstyrrelse, tør mund
- hovedpine, svimmelhed
- opkastning, diarré, mavesmerter, fordøjelsesproblemer, som resulterer i smerter efter måltider (*dyspepsi*), oppustethed, afgang af tarmluft (*flatulens*)
- øgede niveauer af bilirubin i blodet (*hyperbilirubinæmi*)
- udslæt
- søvnbesvær, unormale drømme, døsigthed, træthed

Ikke almindelige bivirkninger

(kan opstå hos op til 1 ud af 100 personer)

- blod i urinen (*hæmaturi*)
- protein i urinen (*proteinuri*)
- følelse af nedtrykthed
- kløe
- ømme muskler, svaghed
- nyresten
- feber
- søvnforstyrrelse

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

For yderligere oplysninger om bivirkninger ved atazanavir eller darunavir, se disse lægemidlers indlægssedler.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter (EXP). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tybost indeholder:

Aktivt stof: cobicistat. Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg cobicistat.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne

Croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose, siliciumdioxid.

Filmovertræk

Sunset yellow FCF aluminium lake (E110), macrogol 3350 (E1521), polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret) (E1203), talkum (E553B), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172) (se punkt 2 i denne indlægsseddel).

Udseende og pakningsstørrelser

Tybost filmovertrukne tabletter er orange, runde, bikonvekse tabletter, som er præget med "GSI" på den ene side og glatte på den anden side af tabletten.

Tybost leveres i tabletbeholdere, der indeholder 30 tabletter (med et brev eller en beholder med silicagel, der skal opbevares i beholderen for at hjælpe med at beskytte tabletterne). Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder, og må ikke sluges.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for cobicistat er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I løbet af denne rapporteringsperiode blev der publiceret en artikel af *Momper et al*, Pharmacokinetics of Atazanavir Boosted with Cobicistat During Pregnancy and Postpartum, IDSA 2019 {Momper 2019}, som beskrev resultaterne fra IMPAACT P1026s-studiet. I dette studie viste de rapporterede PK-data lavere eksponeringer af cobicistat (COBI) og atazanavir (ATV), når cobicistat (COBI) blev anvendt som en booster med ATV under graviditet, især i det andet og tredje trimester sammenlignet med efter fødslen. Dette resultat var i overensstemmelse med tidligere studier, som viste lavere eksponeringer af elvitegravir (EVG) og darunavir (DRV) efter deres brug med COBI som en booster under graviditet {Best 2017, Momper 2018}.

COBI CCDS var tidligere blevet opdateret til at inkludere udtalelsen om, at lavere eksponeringer af COBI var blevet rapporteret under graviditet, og at virusbyrden hos gravide kvinder skal overvåges nøje (rapporteret i en tidligere COBI PSUR [27. august 2017 – 26. august 2018]). Som følge deraf har indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendt et forslag om at opdatere produktresuméet og indlægssedlen for COBI, som er blevet godkendt med mindre ændringer.

Det skal bemærkes, at dette forslag om at opdatere produktinformationen for Tybost er i overensstemmelse med den tidligere godkendte graviditetsopdatering vedrørende brugen af darunavir og cobicistat under graviditet (procedure EMEA/H/C/002572/WS1401/0044), og med den nyligt godkendte graviditetsopdatering i produktinformationen for EVOTAZ (atazanavir/cobicistat) (procedure EMEA/H/C/003904/II/0030).

Som foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen opdateres produktresuméet og indlægssedlen derfor for lægemidler, der indeholder cobicistat, for at tilføje en advarsel om ikke at starte behandling med atazanavir/cobicistat under graviditet, og at der skal skiftes til et alternativt behandlingsregime for kvinder, som bliver gravide i løbet af behandlingen med atazanavir/cobicistat. Den nuværende anbefaling om, at cobicistat og atazanavir kun bør anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for foster og moder, skal derfor slettes.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for cobicistat er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder cobicistat, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.