

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Tybost 150 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af kóbísisitati.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 59 míkrogrömm af sunset yellow FCF (E110).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Appelsínugul, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla sem er 10,3 mm í þvermál, þrykkt með „GSI“ á annarri hlið töflunnar og slétt á hinni hlið töflunnar.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Tybost er ætlað til að örva lyfjahvörf atazanavírs 300 mg einu sinni á dag eða darunavírs 800 mg einu sinni á dag sem hluti af samsettri andretróveirumeðferð hjá fullorðnum sýktum af alnæmisveiru af gerð 1 (HIV-1) og unglíngum 12 ára og eldri:

- sem vega a.m.k. 35 kg í samhliða gjöf með atazanavíri eða
- sem vega a.m.k. 40 kg í samhliða gjöf með darunavíri.

Sjá kafla 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu í meðferð HIV-sýkinga.

#### Skammtar

Tybost er notað samhliða með atazanavíri eða darunavíri, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir atazanavír eða darunavír.

Tybost verður að taka inn einu sinni á dag með mat.

Skammtar af Tybost og próteasahemlunum atazanavíri eða darunavíri sem gefnir eru samhliða er að finna í töflum 1 og 2.

#### Tafla 1: Skammtaáætlanir fyrir fullorðna

Skammtur af Tybost	Skammtur af HIV-1 próteasahemli
150 mg einu sinni á dag	Atazanavír 300 mg einu sinni á dag
	Darunavír 800 mg einu sinni á dag

**Tafla 2: Skammtaáætlanir fyrir unglunga 12 ára og eldri sem vega  $\geq 35$  kg**

Líkamsþyngd (kg)	Skammtur af Tybost	Skammtur af HIV-1 próteasahemli
$\geq 40$	150 mg einu sinni á dag	Atazanavír 300 mg einu sinni á dag Darunavír 800 mg einu sinni á dag
35 til $< 40$	150 mg einu sinni á dag	Atazanavír 300 mg einu sinni á dag

Ef sjúklingurinn tekur ekki skammt af Tybost, en innan við 12 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka Tybost með mat eins fljótt og auðið er og halda áfram eðlilegri skammtaáætlun samhliða atazanavíri eða darunavíri. Ef meira en 12 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn af Tybost, skal sjúklingur ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Engar upplýsingar liggja fyrir um ráðlagðan skammt fyrir sjúklinga eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta af kóbístatati fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. þá sem eru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Kóbístatat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í skilun og því er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi þessa sjúklinga.

Komið hefur í ljós að kóbístatat minnkar áætlaða kreatínínúthreinsun vegna hemlunar pípluseytingar kreatíníns. Ekki skal hefja notkun kóbístatats hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsum minni en 70 ml/mín. ef það er gefið samhliða lyfi (t.d. emtrícítabíni, lamivúdíni, tenófóvír tvísóproxíli eða adefóvíri) sem krefst skammtaádlögunar með tilliti til kreatínínúthreinsunar. Sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta af kóbístatati fyrir sjúklinga með vægt (Child Pugh stig A) eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh stig B). Kóbístatat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh stig C). Því er ekki mælt með notkun Tybost hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun kóbístatats í samhliða gjöf með atazanavíri hjá börnum á aldrinum 0 til yngri en 12 ára eða sem vega minna en 35 kg. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun kóbístatats í samhliða gjöf með darunavíri hjá börnum á aldrinum 0 til yngri en 12 ára eða léttari en 40 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Tybost er til inntöku einu sinni á dag með mat (sjá kafla 5.2). Ekki skal tryggja eða mylja filmuhúðuðu töfluna.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða lyfjagjöf er frábending með lyfjum sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun og þar sem aukin plasmáþétti tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum atvikum. Því má ekki gefa Tybost samhliða lyfjum sem innihalda, en takmarkast ekki við, eftirfarandi (sjá kafla 4.4. og 4.5):

- alfa 1 adrenvirkir viðtakablokkar: alfúzósin
- lyf við hjartsláttaróreglu: amíódarón, kínidín
- ergot afleiður: dihýdróergotamín, ergometrín, ergotamín
- HMG Co-A redúktasahemlar: lovastatín, simvastatín

- sefandi lyf/geðrofslyf: pimozíð, lúrasídon
- PDE 5 hemlar: sildenafil til meðferðar við lungnaháþrýstingi
- róandi lyf/svefnlyf: mídazólami til inntöku, tríázólami

Samhliða lyfjagjöf er frábending með lyfjum sem eru öflugir CYP3A örvar vegna hugsanlegs skorts á meðferðaráhrifum. Því má ekki gefa Tybost samhliða lyfjum sem innihalda, en takmarkast ekki við, eftirfarandi (sjá kafla 4.4 og 4.5):

- krampaleysandi lyf: karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtóín
- lyf gegn mýkóbakteríu-tegundum: rifampicín
- jurtalyf: jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

Samhliða lyfjagjöf með dabigatran etexilati, P-glýkóprótein (P-gp) hvarfefni, er frábending (sjá kafla 4.5).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Samhliða gjöf með öðrum lyfjum

Kóbísistat er öflugur CYP3A hemill háður verkunarhætti og er CYP3A hvarfefni.

Aukin plasmabéttni lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A (þ.m.t. atazanavír og darunavír) hefur komið fram við samhliða gjöf með kóbísistati. Aukin blóðvökvaþéttni lyfja sem gefin eru samhliða getur valdið auknum eða framlengdum meðferðaráhrifum eða aukaverkunum. Þegar um er að ræða lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A er mögulegt að þessi aukna blóðvökvaþéttni leiði til alvarlegra og/eða lífshættulegra atvika (sjá kafla 4.3). Samhliða gjöf kóbísistats og lyfja með virk(t) umbrotsefni sem er myndað af CYP3A getur leitt til minni plasmabéttni viðkomandi virkra umbrotsefna, sem getur hugsanlega valdið tapi á meðferðaráhrifum.

Samhliða notkun lyfja sem örva CYP3A er frábending fyrir notkun kóbísistats eða er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3 og 4.5) vegna þess að minnkuð blóðvökvaþéttni kóbísistats gæti valdið þéttni í blóðvökva sem nægir ekki til að fram komi nægileg örvun lyfjahvarfa atazanavírs eða darunavírs.

Samhliða lyfjagjöf kóbísistats og lyfja sem hamla CYP3A kann að draga úr úthreinsun kóbísistats, en það veldur aukinni blóðvökvaþéttni kóbísistats (sjá kafla 4.5).

Kóbísistat er veikur CYP2D6 hemill og umbrotnar að örlytu leyti fyrir tilstilli CYP2D6. Samhliða gjöf með kóbísistati getur aukið blóðvökvaþéttni lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Kóbísistat hamlar flutningsprótínunum P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Samhliða lyfjagjöf kóbísistats hjá sjúklingum sem fá lyf sem eru hvarfefni þessara flutningsprótína kann að valda aukinni blóðvökvaþéttni lyfja sem gefin eru samhliða (sjá kafla 4.5).

Ólíkt ritonavíri, örvar kóbísistat ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða UGT1A1. Ef skipt er um örva lyfjahvarfa úr ritonavíri í kóbísistat, skal gæta varúðar fyrstu tvær vikur meðferðar með kóbísistati, einkum ef lyfjaskammtar einhverra þeirra lyfja sem gefin eru samhliða hafa verið stilltir smám saman eða aðlagðir á meðan ritonavír er notaður sem örvi lyfjahvarfa (sjá kafla 4.5).

##### *Þörf fyrir getnaðarvarnir*

Plasmabéttni etínylestradíóls minnkar eftir samhliða gjöf dróspírenóns/etínylestradíóls og darunavírs/kóbísistats. Ráðlagt er að nota aðrar tegundir eða auka við getnaðarvarnir þegar getnaðarvarnir sem byggjast á estrógeni eru notaðar samhliða darunavíri/kóbísistati.

Plasmabættni dróspírenóns eykst eftir gjöf dróspírenóns/etinýlestradíóls með atazanavíri/kóbísistati eða með darunavíri/kóbísistati. Ef dróspírenón/etinýlestradíól er gefið samhliða atazanavíri/kóbísistati eða darunavíri/kóbísistati, er mælt með klínísku eftirliti vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.

Engin gögn liggja fyrir til grundvallar ráðlegginga varðandi notkun atazanavírs/kóbísistats eða darunavírs/kóbísistats með öðrum getnaðarvarnarlyfjum til inntöku. Íhuga skal aðrar tegundir getnaðarvarna (sjá kafla 4.5).

#### *Samhliða lyfjagjöf Tybost og lyfja gegn retróveirum*

Gefa skal Tybost samhliða annaðhvort atazanavíri 300 mg einu sinni á dag eða darunavíri 800 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.2). Öryggi og verkun hafa ekki verið ákvörðuð fyrir notkun kóbísistats með annaðhvort atazanavíri eða darunavíri þegar það er notað í annarri skammtaáætlun. Gögn um virkni gegn veirum úr slembiröðuðum samanburðarrannsóknnum er tiltæk fyrir atazanavír örvað með kóbísistati en ekki fyrir darunavír örvað með kóbísistati (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Ekki skal nota Tybost sem örva á lyfjahvörf annarra HIV-1 próteasahemla eða nein önnur lyf gegn retróveirum sem þarfnast örvunar þar sem ráðleggingar varðandi skammta við slíka samhliða lyfjagjöf hafa ekki verið ákvarðaðar og gætu valdið ónógu magni lyfs (lyfja) gegn retróveirum í blóðvökva sem getur valdið skorti ámeðferðaráhrifum og valdið myndun ónæmis (sjá kafla 4.2).

Ekki skal gefa kóbísistat samhliða atazanavíri eða darunavíri ásamt öðru lyfi gegn retróveirum sem þarfnast örvunar lyfjahvarfa með samhliða lyfjagjöf CYP3A4 hemils til að ná fram æskilegri meðferðarbættni í blóðvökva (þ.e. öðrum próteasahemli). Ráðleggingar varðandi skammta við slíkar samsetningar hafa ekki verið ákvarðaðar og samhliða lyfjagjöf kann að valda minnkaðri blóðvökvaþéttni atazanavírs, darunavírs og/eða annars lyfs gegn retróveirum sem þarfnast örvunar lyfjahvarfa sem leiðir til minnkunar eða skorts á virkni gegn veirum og myndunar ónæmis.

Tybost skal ekki nota samhliða öðrum lyfjum sem innihalda kóbísistat eða með ritonavíri vegna svipaðra áhrifa kóbísistats og ritonavírs á CYP3A.

#### Áhrif á áætlaða kreatínínúthreinsum

Komið hefur í ljós að kóbísistat minnkar áætlaða kreatínínúthreinsun vegna hemlunar pípluseytingar kreatíníns. Hafa ber þessi áhrif á kreatínín í sermi sem leiðir til minnkaðrar áætlaðrar kreatínínúthreinsunar í huga þegar kóbísistat er gefið sjúklingum þar sem eftirlit með áætlaðri kreatínínúthreinsun er notað við ákvörðun klínískrar meðferðar, þ.m.t. aðlögun skammta þeirra lyfja sem gefin eru samhliða.

Ekki skal hefja notkun Tybost hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsum minni en 70 ml/mín. ef eitt eða fleiri lyf sem gefin eru samhliða krefjast skammtaáðlögunar með tilliti til kreatínínúthreinsunar (t.d. emtrícítabíni, lamívúdíni, tenófóvír tvísóproxíli eða adefóvíri). Sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2.

Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir til að ákvarða hvort samhliða lyfjagjöf tenófóvír tvísóproxíls og kóbísistats tengist meiri hættu á aukaverkunun á lifur miðað við skammtaáætlanir með tenófóvír tvísóproxíli án kóbísistats.

#### Lifrarsjúkdómar

Kóbísistat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh stig C). Því er ekki mælt með notkun Tybost hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Meðganga

Sýnt hefur verið fram á að meðferð með kóbísistati og atazanavíri eða darunavíri á öðrum og síðasta þriðjungu meðgöngu leiðir til minnkaðrar útsetningar fyrir atazanavíri eða darunavíri samanborið við eftir fæðingu. Gildi kóbísistats lækka og hugsanlegt er að það veiti ekki nægilega örvun. Slík verulega minnkuð útsetning fyrir atazanavíri eða darunavíri kann að leiða til veirufræðilegs meðferðarrests og

aukinnar hættu á HIV-smiti frá móður til barns. Því skal ekki hefja meðferð með kóbísisitati og atazanavíri eða darunavíri á meðgöngu og skipta skal yfir í aðra meðferð hjá konum sem verða þunguðar meðan á meðferð með kóbísisitati og atazanavíri eða darunavíri stendur (sjá kafla 4.6). Íhuga má gjöf darunavírs með litlum skammti af ritónavíri sem annan meðferðarvalkost.

### Hjálparefni

Tybost inniheldur asólitarefnið sunset yellow FCF (E110), sem kann að valda ofnæmisviðbrögðum.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Kóbísisat er öflugur CYP3A hemill háður verkunarhætti og er CYP3A hvarfefni. Aukin blóðvökvaþéttni lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A (þ.m.t. atazanavír og darunavír) hefur komið fram við samhliða gjöf með kóbísisitati. Samhliða gjöf kóbísisats og lyfja með virk(t) umbrotsefni sem er myndað af CYP3A getur leitt til minni plasmáþéttni viðkomandi virkra umbrotsefna (sjá kafla 4.4).

Kóbísisat er veikur CYP2D6 hemill og umbrotnar að örlitlu leyti fyrir tilstilli CYP2D6. Samhliða gjöf með kóbísisitati getur aukið blóðvökvaþéttni lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Kóbísisat hamlar flutningsprótínunum P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Samhliða lyfjagjöf Tybost og lyfja sem eru hvarfefni þessara flutningsprótína kann að valda aukinni blóðvökvaþéttni lyfja sem gefin eru samhliða (sjá kafla 4.4).

Ekki er búist við að kóbísisat hamli CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eða CYP2C19.

Ekki er búist við að kóbísisat örvi CYP3A4 eða P-gp (MDR1).

Ólíkt ritonavíri, örvar kóbísisat ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða UGT1A1. Ef skipt er um örva lyfjahvarfa úr ritonavíri í kóbísisat, skal gæta varúðar fyrstu tvær vikur meðferðar með Tybost, einkum ef lyfjaskammtar einhverra þeirra lyfja sem gefin eru samhliða hafa verið stilltir smám saman eða aðlagðir á meðan ritonavír er notaður sem örvi lyfjahvarfa (sjá kafla 4.4).

### Frábendingar gegn samhliða lyfjagjöf

Lyf sem umbrotna verulega fyrir tilstilli CYP3A og gangast undir mikil umbrot í fyrstu umferð virðast vera næmari fyrir mikilli aukningu á útsetningu við samhliða lyfjagjöf með kóbísisat. Samhliða gjöf kóbísisats með lyfjum á borð við dihydroergotamín, ergotamín, ergometrín, mídazolám til inntöku, tríazolám, amíódarón, kínidín, pimozið, lúrasídon, alfuzosín, simvastatin, lovastatin og og sildenafil sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun og valda alvarlegum og/eða lífshættulegum atvikum við háa blóðvökvaþéttni, er frábending fyrir notkun Tybost (sjá kafla 4.3).

Samhliða lyfjagjöf kóbísisats og lyfja sem er öflugur örvar CYP3A (svo sem jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*), rifampicíns, karbamasepíns, fenóbarbítals, fenýtóíns) kann að valda minnkun á þéttni kóbísisats í blóðvökva og síðan örvun atazanavírs eða darunavírs, sem getur valdið skorti á meðferðaráhrifum og valdið myndun ónæmis (sjá kafla 4.3).

### Ekki er mælt með samhliða notkun

Samhliða lyfjagjöf kóbísisats og lyfja sem eru í meðallagi öflugir til veikir örvar CYP3A kann að valda minnkun á þéttni kóbísisats í blóðvökva og síðan örvun atazanavírs eða darunavírs, sem getur valdið skorti á meðferðaráhrifum og valdið myndun ónæmis. Nokkur dæmi um slíkt eru, en takmarkast ekki við, etravírín, efavírenz, nevirapín og bósentan (sjá töflu 3).

Samhliða lyfjagjöf kóbísistats og lyfja sem hamla CYP3A kann að valda aukningu á þéttni kóbísistats í blóðvökva. Nokkur dæmi um slíkt eru, en takmarkast ekki við, itrakónasól, ketókónasól, og vorikónasól (sjá töflu 3).

Ekki skal gefa kóbísistat samhliða atazanavíri eða darunavíri ásamt öðru lyfi gegn retróveirum sem þarfnast örvunar lyfjahvarfa með samhliða lyfjagjöf CYP3A4 hemils til að ná fram æskilegri meðferðarþéttni í blóðvökva (þ.e. öðrum próteasahemli). Ráðleggingar varðandi skammta við slíkar samsetningar hafa ekki verið ákvarðaðar og samhliða lyfjagjöf kann að valda lægri blóðvökvaþéttni atazanavírs, darunavírs og/eða annars lyfs gegn retróveirum sem þarfnast örvunar lyfjahvarfa sem leiðir til minnkunar eða skorts á virkni gegn veirum og myndunar ónæmis.

#### Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli kóbísistat og lyfja sem hugsanlega eru gefin samhliða eru taldar upp í töflu 3 hér á eftir (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“). Þessar milliverkanir eru ýmist byggðar á rannsóknum á lyfjamilliverkunum eða spáð er fyrir um þær byggt á áætluðu umfangi milliverkunar og möguleika á alvarlegum og/eða lífshættulegum tilvikum eða skorti á verkun.

Hvað varðar frekari lyfjamilliverkanir við atazanavír eða darunavír, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf þegar Tybost er notað.

**Tafla 3: Milliverkanir milli kóbísistats og annarra lyfja**

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjaþéttni Meðalprósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með kóbísistati 150 mg og atazanavíri eða darunavíri
<b>LYF GEGN RETRÓVEIRUM</b>		
<b>Núkleósíðabakritahemlar (NRTIs)</b>		
Tenófóvír tvísóproxíl <sup>1</sup>	Búist er við að samhliða lyfjagjöf tenófóvír tvísóproxíls og kóbísistats auki þéttni tenófóvírs í blóðvökva.  Tenófóvír: AUC: ↑ 23% C <sub>max</sub> : ↑ 55%	Ekki er talið að þessi aukning hafi klíniska þýðingu og hún kallar ekki á skammtaaðlögun tenófóvír tvísóproxíls.
<b>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTIs)</b>		
Efavírenz (600 mg stakur skammtur)	Búist er við að samhliða lyfjagjöf efavírenz og kóbísistats minnki þéttni kóbísistat í blóðvökva.  Efavírenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ND	Dregið getur úr þéttni atazanavírs eða darunavírs í blóðvökva þar sem þéttni kóbísistats í blóðvökva minnkar, en það getur valdið skorti á meðferðaráhrifum og valdið myndun ónæmis. Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).
Etravírín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Búist er við að samhliða lyfjagjöf etravíríns og kóbísistats minnki þéttni kóbísistat í blóðvökva.	Minnkun eða skortur getur komið fram á þéttni atazanavírs eða darunavírs í blóðvökva þar sem þéttni kóbísistats í blóðvökva minnkar, en það getur valdið skorti meðferðaráhrifum og valdið myndun ónæmis. Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

<b>Lyf eftir virkniflokki</b>	<b>Áhrif á lyfjapéttni Meðalprósentsbreyting á AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með kóbísistati 150 mg og atazanavíri eða darunavíri</b>
Nevirapín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Búist er við að samhliða lyfjagjöf nevirapíns og kóbísistats minnki þéttni kóbísistat í blóðvökva.  Hugsanlegt er að þéttni nevirapíns í blóðvökva aukist við samhliða lyfjagjöf með kóbísistati.	Dregið getur úr þéttni atazanavírs eða darunavírs í blóðvökva þar sem þéttni kóbísistats í blóðvökva minnkar, en það getur valdið skorti á meðferðaráhrifum og valdið myndun ónæmis. Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).
Rilpivirín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Búist er við að samhliða lyfjagjöf rilpivírins og kóbísistats auki þéttni rilpivírins í blóðvökva.  Ekki er búist við að rilpivirín hafi áhrif á þéttni kóbísistat í blóðvökva.	Ekki er þörf á skammtaáðlögun rilpivírins þegar atazanavír/kóbísistat eða darunavír/kóbísistat eru notuð samhliða rilpivíríni.
<b>CCR5 blokkar</b>		
Maravíroc	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Maravíroc er hvarfefni CYP3A og þéttni þess í blóðvökva eykst við samhliða lyfjagjöf með öflugum CYP3A hemlum.	Við samhliða lyfjagjöf maravírocs og Tybost ættu sjúklingar að fá maravíroc 150 mg tvisvar á dag. Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir maravíroc.
<b>SÝKLALYF</b>		
<b>Sveppalyf</b>		
Ketókónasól	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Þéttni ketókónasóls og/eða kóbísistats kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbísistati.	Við lyfjagjöf ketókónasóls samhliða Tybost, skal hámarks dagsskammtur ketókónasóls ekki vera meiri en 200 mg á dag. Sýna ber varúð og mælt er með klínísku eftirliti meðan á samhliða lyfjagjöf stendur.
Itrakónasól Vorikónasól Posakónasól Flúkónasól	Þéttni itrakónasóls, flúkónasóls og posakónasóls kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbísistati.  Þéttni vorikónasóls kann að aukast eða minnka við samhliða lyfjagjöf með kóbísistati.	Klínísk eftirlit er ráðlagt við samhliða lyfjagjöf með Tybost.  Við lyfjagjöf samhliða kóbísistati, skal hámarks dagsskammtur ketókónasóls ekki vera meiri en 200 mg á dag.  Vorikónasól má ekki nota nema mögulegur ávinningur sé meiri en áhætta sem fylgir ófyrirsjáanlegum áhrifum á blóðvökvapéttni.



Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalprósentsbreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með kóbísisitati 150 mg og atazanavíri eða darunavíri
<b>Lyf gegn mýkóbakteríu-tegundum</b>		
Rifabútín (150 mg annan hvern dag)/Elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/Kóbísisat (150 mg einu sinni á dag)	<p>Samhliða lyfjagjöf með rifabútíni, sem er öflugur CYP3A örvi, kann að valda verulegri minnkun á þéttni kóbísisats í blóðvökva.</p> <p>Kóbísisat: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 66%</p> <p>Rifabútín: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>25-O-desasetýl-rifabútín: AUC: ↑ 525% C<sub>max</sub>: ↑ 384% C<sub>min</sub>: ↑ 394%</p>	Samhliða lyfjagjöf kóbísisats og rifabútíns er ekki ráðlögð. Ef þörf er á þessari samsetningu er ráðlagður skammtur af rifabútíni 150 mg 3 sinnum í viku á tilteknum dögum (til dæmis mánudag-miðvikudag-föstudag). Mælt er með auknu eftirliti með aukaverkunum tengdum rifabútíni, svo sem daufkynningafæð og æðahjúpsbólgu vegna óvæntrar aukningar á útsetningu fyrir desasetýl-rifabútíni. Frekari minnkun skammta af rifabútíni hefur ekki verið rannsökuð. Hafa skal í huga að 150 mg skammtur tvisvar í viku veitir hugsanlega ekki ákjósanlegustu útsetningu fyrir rifabútíni sem leiðir til hættu á ónæmi fyrir rifabútíni og meðferðarbresti.
<b>Makrólíðasýklalyf</b>		
Klaritrómýcín	<p>Milliverkanir ekki rannsakaðar.</p> <p>Þéttni klaritrómýcíns kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbísisitati.</p>	Þéttni klaritrómýcíns kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbísisitati. Íhuga skal önnur sýklalyf til lyfjagjafar með atazanavíri/kóbísisitati. Lesið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir atazanavír hvað varðar ráðleggingar um skömmtun. Þegar klaritrómýcín er gefið samhliða darunavíri/kóbísisitati skal lesa samantekt á eiginleikum lyfs fyrir darunavír hvað varðar ráðleggingar um skömmtun.
<b>ÆXLISHEMJANDI LYF</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastín Vinkristín	<p>Milliverkanir ekki rannsakaðar.</p> <p>Þéttni þessara lyfja kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbísisitati.</p>	Þéttni þessara lyfja kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með Tybost sem leiðir hugsanlega til aukningar þeirra aukaverkana sem venjulega tengjast þessum krabbameinslyfjum.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalpróséntubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með kóbísistati 150 mg og atazanavíri eða darunavíri
<b>SYKURSTERAR</b>		
<b>Barksterar</b>		
Barksterar sem umbreytast aðallega fyrir tilstilli CYP3A (þ.m.t. betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon).	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Plasmaþéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða kóbísistati, sem leiðir til lækkunar á sermisþéttni kortisóls.	Samhliðanotkun kóbísistats og barkstera sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A, (t.d. fluticason propionat og aðrir barksterar til notkunar í nef eða til innöndunar) geta aukið hættu á altækum barksteraáhrifum þ.m.t. Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu.  Samhliðanotkun er ekki ráðlögð með barksterum sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn sé meiri en áhættan, en þá þarf að fylgjast með hvort sjúklingurinn verður fyrir altækum áhrifum barkstera. Íhuga skal notkun annarra barkstera, sem eru síður háðir umbroti CYP3A, t.d. beclometason til notkunar í nef eða til innöndunar, einkum ef um langtímanotkun er að ræða.  Fyrir samhliða gjöf barkstera til notkunar á húð sem eru næmir fyrir CYP3A hömlun, sjá upplýsingar um ávísun barksterans fyrir aðstæður eða notkun sem auka altækt frásög.
<b>SYKURSÝKISLYF TIL INNTÖKU</b>		
Metformín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Kóbísistat hamlar MATE1 á afturkræfan hátt og þéttni metformíns kann að aukast við samhliða lyfjagjöf kóbísistats.	Mælt er með nánu eftirliti með sjúklingi og skammtaaðlögun metformíns hjá sjúklingum sem taka Tybost.
<b>DEYFANDI VERKJALYF</b>		
Metadón	Metadón: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Engin þörf er á aðlögun skammta af metadóni.
Búprenorfin/Naloxón	Búprenorfin: AUC: ↑ 35% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 66%  Naloxón: AUC: ↓ 28% C <sub>max</sub> : ↓ 28%	Engin þörf er á aðlögun skammta af kóbísistati.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalprósentsbreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með kóbísistati 150 mg og atazanavíri eða darunavíri
<b>GETNAÐARVARNIR TIL INNTÖKU</b>		
Dróspírenón/etinýlestradíól (3 mg/0,02 mg stakur skammtur)/Darunavír (800 mg einu sinni á dag)/Kóbísistat (150 mg einu sinni á dag)	Dróspírenón: AUC: ↑ 58% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NC  Etinýlestradíól: AUC: ↓ 30% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NC	Plasmaþéttni etinýlestradíóls minnkar eftir samhliða gjöf dróspírenóns/etinýlestradíóls og darunavírs/kóbísistats. Ráðlagt er að nota aðrar tegundir eða auka við getnaðarvarnir þegar getnaðarvarnir sem byggjast á estrógeni eru notaðar samhliða darunavíri/kóbísistati.  Plasmaþéttni dróspírenóns eykst eftir samhliða gjöf dróspírenóns/etinýlestradíóls og darunavírs/kóbísistats. Ef dróspírenón/etinýlestradíól er gefið samhliða darunavíri/kóbísistati, er mælt með klínísku eftirliti vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.
Dróspírenón/Etinýlestradíól (3 mg/0,02 mg stakur skammtur)/Atazanavír (300 mg einu sinni á dag)/Kóbísistat (150 mg einu sinni á dag)	Dróspírenón: AUC: ↑ 130% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NC  Etinýlestradíól: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NC	Plasmaþéttni dróspírenóns eykst eftir gjöf dróspírenóns/etinýlestradíóls og atazanavírs/kóbísistats. Ef dróspírenón/etinýlestradíól er gefið samhliða atazanavíri/kóbísistati, er mælt með klínísku eftirliti vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.
Norgestimát/Etinýlestradíól	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Þéttni norgestimats kann að hafa áhrif á samhliða lyfjagjöf með kóbísistati.	Engin gögn liggja fyrir til grundvallar ráðlegginga varðandi notkun darunavírs/kóbísistats eða atazanavírs/kóbísistats með öðrum getnaðarvörnum til inntöku en dróspírenóni/etinýlestradíóli.  Íhuga skal notkun annarra tegunda getnaðarvarna.
<b>LYF VIÐ HJARTSLÁTTARÓREGLU</b>		
Dísópýramíð Flekaíníð Lídókaín i.v. Mexiletín Própafenón	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Þéttni þessara lyfja við hjartsláttartruflunum kann að aukast við samhliða lyfjagjöf kóbísistats.	Sýna ber varúð og mælt er með klínísku eftirliti meðan á samhliða lyfjagjöf þessara lyfja við hjartsláttartruflunum stendur með Tybost.
Dígoxín (0.5 mg stakur skammtur)/Kóbísistat (150 mg margir skammtar)	Þéttni dígoxíns í blóðvökva kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbísistati.  Dígoxín: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41% C <sub>min</sub> : ND	Hámarksþéttni dígoxíns eykst við samhliða lyfjagjöf með Tybost. Til að byrja með skal ávísa minnsta skammti af dígoxíni. Hafa skal eftirlit með þéttni dígoxíns í sermi og nota til að stilla smám saman skammtinn af dígoxíni til að ná fram tilætluðum klínískum áhrifum.
<b>BLÓÐPRÝSTINGSLÆKKANDI LYF</b>		
Metóprólól Tímólól	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Þéttni þessara betablokka kann að aukast við samhliða lyfjagjöf kóbísistats.	Mælt er með klínísku eftirliti og nauðsynlegt kann að vera að minnka skammta þegar þessir betablokkar eru gefnir samhliða Tybost.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalprósentsbreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með kóbísisitati 150 mg og atazanavíri eða darunavíri
Amlódipín Diltiazem Felódipín Nicardipín Nifedipín Verapamíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Þéttni kalsíumgangaloka kann að aukast við samhliða lyfjagjöf kóbísisstats.	Mælt er með klínísku eftirliti með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða Tybost.
<b>ENDÓTHELÍNVIÐTAKAHEMLAR</b>		
Bósentan	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Samhliða lyfjagjöf bósentans og kóbísisstats getur valdið lægri þéttni kóbísisstats í blóðvökva.	Dregið getur úr þéttni atazanavírs eða darunavírs í blóðvökva þar sem þéttni kóbísisstats í blóðvökva minnkar, en það getur valdið skorti á meðferðaráhrifum og valdið myndun ónæmis.  Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).
<b>BLÓÐÞYNNINGARLYF</b>		
Dabígatran	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Plasmaþéttni dabígatrans kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með Tybost sem eru svipuð áhrif og hafa sést með öðrum öflugum P-gp hemlum.	Samhliða lyfjagjöf kóbísisstats og dabígatrans er fráþending.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Plasmaþéttni DOAC kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbísisitati, sem kann að valda aukinni hættu á blæðingu.	Samhliða gjöf apixabans, rivaroxabans eða edoxabans er ekki ráðlögð með Tybost.
Warfarín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Þéttni warfaríns kann að verða fyrir áhrifum af samhliða lyfjagjöf með kóbísisitati.	Ráðlagt er að hafa eftirlit með INR-gildum ( <i>international normalised ratio</i> ) við samhliða lyfjagjöf með Tybost.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalprósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með kóbísistati 150 mg og atazanavíri eða darunavíri
<b>BLÓÐFLÖGUHEMJANDI LYF</b>		
Klópídógrell	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf klópídógrells og kóbísistats minnki plasmapéttni virkra umbrotsefna klópídógrells, sem getur dregið úr blóðflöguhemjandi áhrifum klópídógrells.	Samhliða gjöf klópídógrells og kóbísistats er ekki ráðlögð.
Prasugrel	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Ekki er búist við að kóbísistat hafi klínískt mikilvæg áhrif á plasmapéttni virkra umbrotsefnisins prasugrells.	Engin þörf er á aðlögun skammta af prasugrel.
<b>KRAMPALEYSANDI LYF</b>		
Karbamasepín (200 mg tvisvar á dag)/Elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/Kóbísistat (150 mg einu sinni á dag)	Samhliða lyfjagjöf með karbamasepíni, sem er öflugur CYP3A örvi, kann að valda verulegri minnkun á þéttni kóbísistats í blóðvökva.  Kóbísistat: AUC: ↓ 84% C <sub>max</sub> : ↓ 72% C <sub>min</sub> : ↓ 90%  Karbamasepín: AUC: ↑ 43% C <sub>max</sub> : ↑ 40% C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Karbamasepín-10,11-epoxíð: AUC: ↓ 35% C <sub>max</sub> : ↓ 27% C <sub>min</sub> : ↓ 41%	Karbamasepín sem er öflugur CYP3A örvi minnkar þéttni kóbísistats í blóðvökva og dregur úr þéttni atazanavírs eða darunavírs í blóðvökva, en það getur valdið skorti á meðferðaráhrifum og valdið myndun ónæmis. Samhliða lyfjagjöf karbamasepíns er fráþending fyrir notkun kóbísistats (sjá kafla 4.3).
<b>BETAÖRVAR TIL INNÖNDUNAR</b>		
Salmeteról	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Samhliða lyfjagjöf salmeteróls með kóbísistati kann að valda aukningu á styrk salmeteróls í blóðvökva.	Aukinn þéttni salmeteróls í blóðvökva er settur í samhengi við möguleika á alvarlegum og/eða lífshættulegum viðbrögðum.  Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf salmeteróls og Tybost (sjá kafla 4.4).
<b>HMG Co-A REDÚKTASAHEMLAR</b>		
Fluvastatín Pítavastatín Pravastatín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Þéttni HMG Co-A redúktasahemla í blóðvökva kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbísistati.	Búist er við að þéttni pítavastatíns, fluvastatíns eða pravastatíns aukist í blóðvökva við samhliða lyfjagjöf með atazanavíri/kóbísistati eða darunavíri/kóbísistati.  Sýna ber aðgát þegar kóbísistat er gefið með pítavastatíni.  Lesið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir atazanavír eða darunavír til að fá frekari upplýsingar um notkun samhliða þessum lyfjum.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalprósentsbreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með kóbísisitati 150 mg og atazanavíri eða darunavíri
Rosuvastatín (10 mg stakur skammtur)/Atazanavír (300 mg einu sinni á dag)/Kóbísisat (150 mg einu sinni á dag)	Rosuvastatín: AUC: ↑ 242% C <sub>max</sub> : ↑ 958% C <sub>min</sub> : NC  Kóbísisat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Plasmaþéttni rosuvastatíns eykst þegar það er gefið samhliða atazanavír/kóbísisitati.  Ekki skal gefa meira en 10 mg af rosuvastatíni á dag þegar samhliða gjöf er nauðsynleg og mælt er með klínísku eftirliti með öryggi (t.d. hvað varðar vöðvakvilla).
Rosuvastatín (10 mg stakur skammtur)/Darunavír (800 mg einu sinni á dag)/kóbísisat (150 mg einu sinni á dag)	Rosuvastatín: AUC: ↑ 93% C <sub>max</sub> : ↑ 277% C <sub>min</sub> : NC  Kóbísisat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Plasmaþéttni rosuvastatíns eykst þegar það er gefið samhliða darunavír/kóbísisitati.  Ráðlagt er að byrja með lægsta ráðlagða skammt af rosuvastatíni og aðlaga síðan skammtinn á grundvelli klínískrar svörunar á meðan eftirliti með öryggi er viðhaldið (t.d. hvað varðar vöðvakvilla).
Atorvastatín (10 mg stakur skammtur)/Atazanavír (300 mg)/Kóbísisat (150 mg einu sinni á dag)	Atorvastatín: AUC: ↑ 822% C <sub>max</sub> : ↑ 1785% C <sub>min</sub> : NC  Kóbísisat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Plasmaþéttni atorvastatíns eykst þegar það er gefið samhliða atazanavír/kóbísisitati.  Ekki er mælt með samhliða gjöf.
Atorvastatín (10 mg stakur skammtur)/Darunavír (800 mg)/Kóbísisat (150 mg einu sinni á dag)	Atorvastatín: AUC: ↑ 290% C <sub>max</sub> : ↑ 319% C <sub>min</sub> : NC  Kóbísisat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Plasmaþéttni atorvastatíns eykst þegar það er gefið samhliða darunavír/kóbísisitati.  Ráðlagt er að byrja með 10 mg skammt af atorvastatíni þegar samhliða gjöf er nauðsynleg og aðlaga síðan skammtinn á grundvelli klínískrar svörunar á meðan eftirliti með öryggi er viðhaldið (t.d. hvað varðar vöðvakvilla).
<b>FOSFÓDÍESTERASAHEMLAR AF GERÐ 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil Tadalafíl Vardenafíl	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  PDE-5 hemlar umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A. Samhliða lyfjagjöf með kóbísisitati kann að valda aukinni þéttni sildenafilí, tadalafíls og vardenafíls í blóðvökva, en það getur valdið aukaverkunum tengdum PDE-5 hemlum.	Samhliða lyfjagjöf sildenafilí vegna meðferðar við lungnaháþrýstingi er frábending fyrir notkun Tybost (sjá kafla 4.3).  Sýna ber aðgát, meðal annars hvað varðar minnkun skammta, þegar Tybost er gefið með tadalafíli til meðferðar við lungnaháþrýstingi.  Við meðferð við rístruflunum er mælt með að stakur skammtur af sildenafilí sé ekki stærri en 25 mg á 48 klst., vardenafíli ekki stærri en 2,5 mg á 72 klst. eða tadalafíli ekki stærri en 10 mg á 72 klst. við samhliða lyfjagjöf með Tybost.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðalprósentubreyting á AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með kóbístatati 150 mg og atazanavíri eða darunavíri
<b>GEDDEYFDARLYF</b>		
<b>Sértækir serotónín-endurupptökuhemlar (SSRI-lyf)</b>		
Trazodon	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Þéttni trazodons í blóðvökva kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbístatati.	Þörf getur reynst vera á skammtatitrun fyrir flest lyf af flokki SSRI-lyfja við samhliða lyfjagjöf með Tybost.
<b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		
Cíklósporín Sírólímús Takrólímús	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Þéttni þessara ónæmisbælandi lyfja kann að aukast við lyfjagjöf með kóbístatati.	Mælt er með eftirliti með meðferð við samhliða lyfjagjöf með Tybost.
<b>SEFANDI LYF</b>		
Perfenasín Risperidon Tíórídasín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Samhliða lyfjagjöf sefandi lyfja og kóbístatats kann að valda auknum þéttni sefandi lyfja í blóðvökva.	Hvað þessi sefandi lyf varðar, skal íhuga að minnka skammtinn af sefandi lyfi við samhliða lyfjagjöf með Tybost.
<b>RÓANDI LYF/SVEFNLYF</b>		
Búspírón Klórazepat Díazepam Estazólám Flúrazepam Zolpidem	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Þéttni þessara róandi lyfja/svefnlyfja kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbístatati.	Hvað þessi róandi lyf/svefnlyf varðar, getur þurft að minnka skammta og ráðlagt er að hafa eftirlit með þéttni.
<b>ÞVAGSÝRUGIGTARLYF</b>		
Kolkisín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.  Þéttni kolkisíns í blóðvökva kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbístatati.	Þörf getur verið á að minnka skammta af kolkisíni. Kóbístatat skal ekki gefa ásamt kolkisíni hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

ND = ekki ákvarðað

NC = ekki reiknað

DOAC = Segavarnarlyf með beina verkun

<sup>1</sup> Rannsókn var gerð með tenófóvír tvísóproxíl fúmarati

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun kóbístatats á meðgöngu.

Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa kóbístatats á æxlun (sjá kafla 5.3).

Meðferð með kóbístatati og atazanavíri eða darunavíri á meðgöngu leiðir til minnkaðrar útsetningar fyrir atazanavíri eða darunavíri, sem kann að tengjast veirufraðilegum meðferðarbresti og aukinni hættu á HIV-smiti frá móður til barns. Ekki skal hefja meðferð með kóbístatati og atazanavíri eða darunavíri á meðgöngu og skipta skal yfir í aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með kóbístatati og atazanavíri eða darunavíri standur (sjá kafla 4.4).

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort kóbístatat/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að kóbístatat/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólki. Ekki er

hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti eiga því ekki að nota Tybost.

Til þess að koma í veg fyrir að HIV smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif kóbísisstats á frjósemi manna. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa kóbísisstats á frjósemi.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Tybost hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skal upplýsa sjúklinga um að tilkynnt hafi verið um sundl meðan á meðferð með lyfjum sem innihalda kóbísisstat stóð.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggissniði

Aukaverkanir vegna atazanavírs sem örvað var með kóbísisstati voru í samræmi við öryggissnið varðandi atazanavír sem örvað var með ritonavíri. Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um vegna atazanavírs sem örvað var með kóbísisstati tengdust hækkuðum gallrauðagildum (sjá töflu 4).

### Tafla með samantekt á aukaverkunum

Öryggi kóbísisstats er byggt á 144 vikna upplýsingum úr slembiraðaðri 3. stigs klínískri rannsókn með virkum samanburði (GS-US-216-0114), þar sem 692 sjúklingar sem ekki höfðu fengið meðferð áður fengu að minnsta kosti einn skammt af atazanavíri sem örvað var með kóbísisstati (n = 344) eða atazanavíri sem örvað var með ritonavíri (n = 348) gefið ásamt emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl fúmarati í fastri skammtasamsetningu. Af þessum 692 sjúklingum, fengu 613 (300 atazanavír/kóbísisstat og 313 atazanavír/ritonavír) og 496 (250 atazanavír/kóbísisstat og 246 atazanavír/ritonavír) í að minnsta kosti 48 og 144 meðferðarvikur, hvor hópur í þessari röð.

Aukaverkanir gagnvart atazanavíri sem örvað var með kóbísisstati eftir 144 vikna reynslu úr klínískri rannsókn GS-US-216-0114 koma fram í töflu 4, hér á eftir, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

### **Tafla 4: Tafla með samantekt aukaverkana vegna atazanavírs sem örvað var með kóbísisstati byggt á reynslu eftir 144 vikur úr 3. stigs rannsókn GS-US-216-0114**

Tíðni	Aukaverkun
<i>Efnaskipti og næring:</i>	
Algengar:	hækkaður blóðsykur, aukin matarlyst
<i>Geðræn vandamál:</i>	
Algengar:	svefnleysi, óeðlilegir draumar
Sjaldgæfar:	þunglyndi, svefntruflanir
<i>Taugakerfi:</i>	
Algengar:	höfuðverkur, sundl, svefnhöfði, bragðtruflanir
<i>Augu:</i>	
Mjög algengar:	gulleit augnhvíta (ocular icterus)
<i>Meltingarfæri:</i>	
Mjög algengar:	ógleði
Algengar:	uppköst, niðurgangur, meltingartruflanir, kviðverkir, þaninn kviður, vindgangur,



Tíðni	Aukaverkun
	munþurrkur
<i>Lifur og gall:</i>	
Mjög algengar:	gula
Algengar:	hækkun gallrauða í blóði
<i>Húð og undirhúð:</i>	
Algengar:	útbrot
Sjaldgæfar:	kláði
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	
Sjaldgæfar:	vöðvaverkir
<i>Nýru og þvagfæri:</i>	
Sjaldgæfar	nýrnasteinar, blóðmiga, prótínmiga
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	
Algengar:	þreyta
Sjaldgæfar	sótthiti, þróttleysi

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Komið hefur í ljós að kóbístat minnkar áætlaða kreatínínúthreinsun vegna hemlunar pípluseytingar kreatíníns. Aukning kreatíníns í sermi úr grunnildi eingöngu vegna hamlandi áhrifa kóbístatats er venjulega ekki meiri en sem nemur 0,4 mg/dl.

Í rannsókn GS-US-216-0114, varð vart við minnkun áætlaðrar kreatínínúthreinsunar snemma í meðferð með kóbístatats, en eftir það urðu gildin stöðug. Meðal ( $\pm$  SD) breytingin á áætluðum gauklasiunarhraða (eGFR) með Cockcroft-Gault aðferð eftir 144 vikna meðferð var  $-15,1 \pm 16,5$  ml/mín. í hópnum sem fékk atazanavír sem var örvað með kóbístatati ásamt emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl fúmarati í fastri skammtasamsetningu og  $-8,0 \pm 16,8$  ml/mín. í hópnum sem fékk atazanavír sem var örvað með ritonavíri ásamt emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl fúmarati í fastri skammtasamsetningu.

#### *Áhrif á lifur*

Í rannsókn GS-US-216-0114 var hækkun gallrauða í blóði ( $> 1$  x eðlileg efri mörk) algeng: 97,7% í hópnum sem fékk atazanavír sem var örvað með kóbístatati ásamt emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl fúmarati í fastri skammtasamsetningu og 97,4% í hópnum sem fékk atazanavír sem var örvað með ritonavíri ásamt emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl fúmarati í fastri skammtasamsetningu meðan á 144 vikna meðferð stóð. Hins vegar fékk hærra hlufall einstaklinga í hópnum sem fékk örvun með kóbístatati aukningu heildargallrauða  $> 2$  x eðlileg efri mörk en þeir sem voru í hópnum sem fékk örvun með ritonavíri (88,0% samanborið við 80,9%). Tíðni þess að notkunar rannsóknarlyfsins var hætt vegna aukaverkana tengdum gallrauða var lág og svipuð í báðum hópnum (4,9% hjá hópnum sem fékk örvun með kóbístatati og 4,0% í hópnum sem fékk örvun með ritonavíri). Aukning um  $> 3$  x eðlileg efri mörk alanín aminótransferasa eða aspartat aminotransferasa var skráð hjá 12,8% einstaklinga í hópnum sem fékk örvun með kóbístatati og 9,0% hjá hópnum sem fékk örvun með ritonavíri.

### Börn

Öryggi kóbístatats var metið hjá 21 HIV-1 sýktu barni með veirufræðilega bælingu á aldrinum 12 til  $< 18$  ára í 48 vikur í opinni klínískri rannsókn (GS-US-216-0128) þar sem sjúklingar fengu atazanavír sem var örvað með kóbístatati ( $n = 14$ ) eða darunavír ( $n = 7$ ) ásamt tveimur nukleósíðabakritahemlum (NRTI). Í þessari rannsókn var öryggi kóbístatats svipað og hjá fullorðnum.

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Öryggi Tybost hjá 73 HIV-1 sýktum sjúklingum sem þegar höfðu fengið meðferð, með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (eGFR með Cockcroft-Gault aðferð, 50-89 ml/mín.) sem skiptu um örva á lyfjahvörf úr ritonavíri yfir í kóbístatat, var metið í opinni klínískri rannsókn (GS-US-236-0118)

með atazanavíri eða darunavíri örvuð með kóbísistati auk tveggja NRTIs. Í viku 96 var meðal breytingin á kreatíníni í sermi  $0,07 \pm 0,15$  mg/dl og meðal breytingin á eGFR með Cockcroft-Gault aðferð var  $-6,2 \pm 9,07$  ml/mín. Áhrif kóbísistats á kreatínín í sermi og eGFR hjá sjúklingum sem skiptu úr ritonavíri yfir í kóbísistat í rannsókn GS-US-236-0118 var í samræmi við áhrif hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður í rannsókn GS-US-216-0114.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

### 4.9 Ofskömmun

Við ofskömmun skal fylgjast náið með sjúklingi um merki eitrunar (sjá kafla 4.8). Meðferð ofskömmunar af kóbísistati felur venjulega í sér almennar stuðningsaðgerðir svo sem eftirlit með lífsmörkum og athugun á klínísku ástandi sjúklings.

Ekki er til neitt sérstakt móteitur gegn ofskömmun kóbísistats. Þar sem kóbísistat binst verulega blóðvökvaprótínunum er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það í verulegu magni með blóðskilun eða kviðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Öll önnur lyf til lækni meðferðar, ATC-flokkur: V03AX03

#### Verkunarháttur og lyfhrif

Kóbísistat er valbundinn, verkunarháður hemill cýtókróma P450 af undirgreininni CYP3A. Hemlun kóbísistats á CYP3A miðluðum umbrotum eykur altæka útsetningu fyrir CYP3A hvarfefnum (svo sem atazanavíri eða darunavíri) sem eru með takmarkað aðgengi við inntöku og stuttan helmingunartíma af völdum CYP3A-háðra umbrota.

Sýnt var fram á áhrif kóbísistats á lyfjahvörf atazanavírs í undirransókn á lyfjahvörfum ( $n = 48$ ) í 3. stigs rannsókninni GS-US-216-0114 þar sem HIV-1 sýktir sjúklingar fengu atazanavír 300 mg + kóbísistat 150 mg eða atazanavír 300 mg + ritonavír 100 mg, hvort tveggja samhliða emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl fúmarati í föstum skammtasamsetningum. Lyfjahvarfabreytur atazanavírs við stöðugt ástand voru svipaðar þegar örvun fór fram með kóbísistati samanborið við ritonavír (sjá töflu 5).

**Tafla 5: Lyfjahvarfabreytur [meðal  $\pm$  SD (%CV)] atazanavírs í undirransókn á lyfjahvörfum í 3. stigs rannsókninni GS-US-216-0114**

Lyfjahvarfabreytur atazanavírs	Atazanavír + kóbísistat <sup>a</sup> ( $n = 22$ )	Atazanavír + ritonavír <sup>a</sup> ( $n = 26$ )
AUC <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$46,13 \pm 26,18$ (56,8)	$47,59 \pm 24,39$ (51,2)
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$3,91 \pm 1,94$ (49,6)	$4,76 \pm 1,94$ (40,8)
C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$0,80 \pm 0,72$ (90,3)	$0,85 \pm 0,72$ (84,7)

<sup>a</sup> Auk grunnmeðferðar með emtrícítabíni 200 mg og tenófóvír tvísóproxíl fúmarati 300 mg í föstum skammtasamsetningum.

Örvandi áhrif kóbísistats á lyfjahvörf darunavírs voru metin í 1. stigs klínískri rannsókn GS-US-216-0115 á 31 heilbrigðum einstaklingi sem fékk darunavír 800 mg samhliða kóbísistati

150 mg eða ritonavíri 100 mg, allt einu sinni á dag í 10 daga. Lyfjahvarfabreytur darunavírs við stöðugt ástand voru svipaðar þegar örvun fór fram með kóbísistati samanborið við ritonavír (sjá töflu 6).

**Tafla 6: Lyfjahvarfabreytur [meðal ± SD (%CV)] darunavírs 800 mg sem gefið var samhliða kóbísistati 150 mg eða ritonavíri 100 mg einu sinni á dag**

Lyfjahvarfabreytur darunavírs	Darunavír 800 mg + kóbísistat 150 mg einu sinni á dag (n = 31)	Darunavír 800 mg + ritonavír 100 mg einu sinni á dag (n = 31)
AUC <sub>tau</sub> (µg•h/ml)	81,08 ± 25,15 (31,0)	79,99 ± 27,20 (34,0)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	7,74 ± 1,69 (21,8)	7,46 ± 1,52 (20,3)
C <sub>0h</sub> (µg/ml)	2,40 ± 1,22 (50,7)	2,48 ± 0,85 (34,3)

#### Virgni gegn veirum *in vitro*

Kóbísistat hefur enga greinanlega virkni gegn HIV-1, HBV eða HCV veirum og blokkar ekki áhrif HIV-hemla gegn veirum.

#### Klínísk reynsla

Gögn um virkni gegn veirum úr slembiröðuðum samanburðarrannsóknum er tiltæk fyrir atazanavír örvað með kóbísistati en ekki fyrir darunavír örvað með kóbísistati (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður*

Öryggi og verkun kóbísistats ásamt atazanavíri hjá HIV-1 sýktum sjúklingum voru metin í slembiraðaðri, 3. stigs rannsókn GS-US-216-0114 með virkum samanburði hjá HIV-1 sýktum sjúklingum með áætlaða kreatínínúthreinsun við upphaf meðferðar yfir 70 ml/mín. sem ekki höfðu fengið meðferð áður (n = 692).

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til þess að fá ýmist atazanavír 300 mg + kóbísistat 150 mg einu sinni á dag eða atazanavír 300 mg + ritonavír 100 mg einu sinni á dag, hvort um sig gefið með fastri grunnmeðferð sem innihélt tenófóvír tvísóproxíl fúmarat 300 mg og emtrícítabín 200 mg í töflu með fastri skammtasamsetningu. Slembiröðunin var lagskipt eftir HIV-1 RNA stigi við skimun ( $\leq 100.000$  eintök/ml eða  $> 100.000$  eintök/ml). Veirusvörunartíðnin var metin í báðum meðferðarörmum og veirusvörun var skilgreind sem svo að ógreinanlegu veirumagni væri náð ( $< 50$  HIV-1 RNA eintök/ml). Veirur reyndust næmar gagnvart atazanavíri, emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl fúmarati við grunnviðmið.

Atriði varðandi grunnildi og útkoma meðferðar í viku 48 og 144 hvað varðar rannsókn GS-US-216-0114 koma fram í töflum 7 og 8 í þessari röð.

**Tafla 7: Lýðfræðilegar upplýsingar og grunnildi varðandi sjúkdómssérkenni fyrir HIV-1 sýkta fullorðna sjúklinga sem ekki hafa fengið meðferð gegn retróveirum áður í rannsóknum GS-US-216-0114**

	<b>Atazanavír + kóbístatat<sup>a</sup> (n = 344)</b>	<b>Atazanavír + ritonavír<sup>a</sup> (n = 348)</b>
<b>Lýðfræðilegar upplýsingar</b>		
Meðalaldur, ár (lág-.-há-.)	36 (19-62)	37 (19-70)
<b>Kyn</b>		
Karlkyns	83,4%	82,5%
Kvenkyns	16,6%	17,5%
<b>Uppruni</b>		
Hvítir	57,6%	61,8%
Svartir eða af afrískum uppruna	18,9%	18,1%
Asíubúar	12,8%	10,6%
Aðrir	10,8%	9,5%
<b>Sjúkdómssérkenni við grunnviðmið</b>		
Meðal HIV-1 RNA í blóðvökva við grunnildi (bil) log <sub>10</sub> eintök/ml	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Próscentuhlutfall sjúklinga með veirumagn > 100.000 eintök/ml	38,4%	41,1%
Meðalfrumutalning við grunnildi CD4+ frumutalning (bil), frumur/mm <sup>3</sup>	348 (1-1.075)	341 (10-1.455)
Próscentuhlutfall sjúklinga með CD4+ frumutalning ≤ 200 frumur/mm <sup>3</sup>	17,4%	16,4%

<sup>a</sup> Auk grunnmeðferðar með emtrícítabíni 200 mg og tenófovír tvísóproxíl fúmarati 300 mg í föstum skammtasamsetningum.

**Tafla 8: Veirufraeðileg útkoma úr slembiraðaðri meðferð í rannsóknum GS-US-216-0114 í viku 48 og 144**

	<b>Vika 48<sup>a</sup></b>		<b>Vika 144<sup>b</sup></b>	
	<b>Atazanavír + kóbístatat<sup>f</sup> (n = 344)</b>	<b>Atazanavír + ritonavír<sup>f</sup> (n = 348)</b>	<b>Atazanavír + kóbístatat<sup>f</sup> (n = 344)</b>	<b>Atazanavír + ritonavír<sup>f</sup> (n = 348)</b>
<b>Góð veirusvörun</b> HIV-1 RNA < 50 eintök/ml	85%	87%	72%	74%
Meðferðarmunur	-2,2% (95% CI = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% CI = -8,7%, 4,5%)	
<b>Veirufraeðilegur meðferðarrestur<sup>c</sup></b>	6%	4%	8%	5%
<b>Engar veirufraeðilegar upplýsingar í viku 48 eða 144</b>	9%	9%	20%	21%
Hætt að nota rannsóknarlýf vegna aukaverkunar eða dauða <sup>d</sup>	6%	7%	11%	11%
Hætt að nota rannsóknarlýf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirliggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml <sup>e</sup>	3%	2%	8%	10%
Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlýfið notað	0%	0%	< 1%	< 1%

<sup>a</sup> Tímabilið vika 48 er frá degi 309 til 378 (að þeim meðtöldum).

<sup>b</sup> Tímabilið vika 144 er frá degi 967 til 1.050 (að þeim meðtöldum).

<sup>c</sup> Felur í sér einstaklinga með ≥ 50 eintök/ml í gluggunum í viku 48 eða 144, einstaklinga sem hættu meðferð snemma vegna lítillar eða engar verkunar, einstaklinga sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engar verkunar og sem voru með veirugildi ≥ 50 eintök/ml þegar meðferð var hætt.

<sup>d</sup> Felur í sér sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkunar eða dauða á hvaða tímapunkti sem var frá degi 1 og út tímabilið ef engar veirufraeðilegar upplýsingar lágu fyrir um meðferð á þessu tiltekna tímabili.

<sup>e</sup> Felur í sér einstaklinga sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engar verkunar, t.d. drógu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni.

<sup>f</sup> Auk grunnmeðferðar með emtrícítabíni 200 mg og tenófóvír tvísóproxíl fúmarati 300 mg í föstum skammtasamsetningum.

Atazanavír + kóbísístat + emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl fúmarat í fastri skammtasamsetningu reyndist jafngilt við að ná HIV-1 RNA < 50 eintök/ml þegar það var borið saman við atazanavír + ritonavír + emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl fúmarat í fastri skammtasamsetningu.

Breytingar á CD4+ frumutalningu út viku 48 og 144 í rannsókn GS-US-216-0114 koma fram í töflu 9.

**Tafla 9: Breytingar á CD4+ frumutalningu út viku 48 og 144 í rannsókn GS-US-216-0114**

	Vika 48		Vika 144	
	Atazanavír + kóbísístat <sup>a</sup> (n = 344)	Atazanavír + ritonavír <sup>a</sup> (n = 348)	Atazanavír + kóbísístat <sup>a</sup> (n = 344)	Atazanavír + ritonavír <sup>a</sup> (n = 348)
Meðalaukning CD4+ T-frumutalningar frá grunnildi (frumur/mm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	213	219	310	332

<sup>a</sup> Auk grunnmeðferðar með emtrícítabíni 200 mg og tenófóvír tvísóproxíl fúmarati 300 mg í föstum skammtasamsetningum.

<sup>b</sup> Skortir = greining fylgir ekki

Í greiningu á einstaklingum sem urðu fyrir meðferðarbresti í rannsókn GS-US-216-0114 út viku 144, lágu fyrir metanlegar upplýsingar um arfgerð varðandi samtengda stofna við grunnildi og við meðferðarbrest fyrir öll 21 tilvik veirufræðilegs brests í kóbísístat hópnum. Meðal sjúklinganna 21 mynduðu 3 skiptihvarf M184V í tengslum við ónæmi gagnvart emtrícítabíni. Enginn einstaklingur myndaði skiptihvörf K65R eða K70E í tengslum við ónæmi gagnvart tenófóvíri eða nokkuð megin skiptihvarf í tengslum við ónæmi gagnvart próteasahemlum. Í ritonavír hópnum lágu fyrir upplýsingar um arfgerð fyrir öll 19 tilvik veirufræðilegs brests. Meðal sjúklinganna 19 myndaði 1 skiptihvarf M184V í tengslum við ónæmi gagnvart emtrícítabíni án nokkurs megin skiptihvarfs í tengslum við ónæmi gagnvart tenófóvíri eða próteasahemlum.

## Börn

Öryggi og verkun kóbísístats ásamt atazanavíri eða darunavíri voru metin í opinni 2./3. stigs rannsókn GS-US-216-0128 hjá 21 HIV-1 sýktu barni með veirufræðilega bælingu á aldrinum 12 til < 18 ára með áætlaða kreatínínúthreinsun  $\geq 90$  ml/mín. við grunnildi. Sjúklingar fengu 150 mg af kóbísístati einu sinni á dag, annaðhvort með atazanavíri 300 mg einu sinni á dag (n = 14) eða darunavíri 800 mg einu sinni á dag (n = 7), hvert lyf var gefið ásamt bakgrunnsskammtaáætlun með tveimur núkleósíðabakritahemlum (NRTI).

Meðalaldur sjúklinga var 14 ár (á bilinu 12 til 17); 62% voru karlkyns; 38% voru Asíubúar, 33% voru hvítir og 19% voru svartir. Við grunnildi var 20/21 þátttakanda með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml í plasma og 1 þátttakandi var með HIV-1 RNA = 50 eintök/ml í plasma.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með kóbísístati + atazanavíri var miðgildi CD4+ frumufjölda við grunnildi og CD4+% 770 frumur/mm<sup>3</sup> (bil: 486 til 1765) og 33% (bil: 23% til 45%), í þeirri röð. Í viku 48 héldu 93% (13/14) sjúklinga HIV-1 RNA < 50 eintökum/ml og miðgildisbreytingin frá grunnildi í CD4+ frumufjölda og CD4+% var -60 frumur/mm<sup>3</sup> og -0,3%, í þeirri röð. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með kóbísístati + darunavíri var miðgildi CD4+ frumufjölda við grunnildi og CD4+% 1117 frumur/mm<sup>3</sup> (bil: 658 til 2416) og 45% (bil: 28% til 56%), í þeirri röð. Í viku 48 héldu 86% (6/7) sjúklinga HIV-1 RNA < 50 eintökum/ml (gögn vantaði frá 1 þátttakanda) og miðgildisbreytingin frá grunnildi í CD4+ frumufjölda og CD4+% var -342 frumur/mm<sup>3</sup> og -6%, í þeirri röð. Á heildina litið voru 3 af 21 sjúklingi hæfir fyrir ónæmisgreiningu: 1 sjúklingur sýndi ekkert ónæmi gegn próteasa eða bakrita og hjá 2 vantaði gögn vegna mistaka í greiningu.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á kóbísistati hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð gegn HIV-1 sýkingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Í kjölfar inntöku kóbísistats ásamt mat hjá HIV-1 sýktum einstaklingum kom hámarksþéttni fram í blóðvökva 4 klst. eftir skömmtun fyrir kóbísistat. Meðalgildi  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$ , og  $C_{trough}$  (meðaltal  $\pm$  SD) við stöðugt ástand eftir marga skammta af kóbísistati hjá HIV-1 sýktum einstaklingum ( $n = 68$ ), í þessari röð, reyndust  $1,2 \pm 0,3$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $10,9 \pm 3,8$   $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$  og  $0,07 \pm 0,07$   $\mu\text{g/ml}$ .

Ekki var gerð rannsókn á áhrifum matar fyrir Tybost. Í klínískum rannsóknum var kóbísistat gefið samhliða atazanavíri eða darunavíri eftir neyslu fæðu, í samræmi við samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þessi lyf. Mælt er með því að gefa Tybost með mat.

### Dreifing

Kóbísistat binst blóðvökvaprótínunum manna sem nemur 97-98% og meðalhluutfall lyfjapéttni í blóðvökva miðað við blóð var 2.

### Umbrot

Kóbísistat umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A (megin)- og CYP2D6 (minniháttar)-miðlaðrar oxunar og gengst ekki undir glúkúroníðun. Eftir inntöku [ $^{14}\text{C}$ ]kóbísistats var 99% geislavirkni í blóðrás í blóðvökva óbreytt kóbísistat. Lítið magn umbrotsefna kemur fram í þvagi og hægðum og þau stuðla ekki að hemlandi áhrifum kóbísistats á CYP3A.

### Brotthvarf

Eftir inntöku [ $^{14}\text{C}$ ]kóbísistats, komu 86% og 8,2% af skammtinum fram í hægðum og þvagi, í þessari röð. Meðalhelmingunartími kóbísistats í blóðvökva í kjölfar lyfjagjafar Tybost er u.þ.b. 3-4 klst.

### Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir kóbísistati er ólínuleg og meiri en sem nemur hlutföllum skammta á bilinu 50 mg til 400 mg, í samræmi við CYP3A hemil sem er háður verkonarhætti.

### Aldraðir

Lyfjahvörf kóbísistats hafa ekki verið fyllilega metin hjá öldruðum (65 ára og eldri).

### Kyn

Ekki hefur komið í ljós marktækur klínískur mismunur á lyfjahvörfum kóbísistats sem rekja má til kyns.

### Þjóðerni

Ekki hefur komið í ljós marktækur klínískt mikilvægur mismunur á lyfjahvörfum kóbísistats sem rekja má til þjóðernis.

## Börn

Hjá börnum á aldrinum 12 til < 18 ára sem fengu atazanavír sem örvað var með kóbísistati (n = 14) eða darunavíri (n = 7) í rannsókn GS-US-216-0128 reyndist útsetning fyrir atazanavíri og kóbísistati ( $AUC_{tau}$ ,  $C_{max}$  og  $C_{trough}$ ) vera hærrí (24% til 180%) en hjá fullorðnum; samt sem áður var hækkunin ekki talin hafa klínísku þýðingu þar sem öryggi lyfjanna var svipað hjá fullorðnum og börnum. Meðaltal  $C_{trough}$  fyrir darunavír var lægra (61%) hjá börnum miðað við fullorðna en taldist ekki klínískt marktækt byggt á tengslum útsetningar og svörunar. Lyfjahvörf kóbísistats hafa ekki verið staðfest hjá börnum < 12 ára eða < 35 kg.

## Skert nýrnastarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum kóbísistat var framkvæmd á einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín.) sem ekki voru sýktir af HIV-1. Ekki varð vart við neinn mikilvægan mun á lyfjahvörfum kóbísistats hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum, í samræmi við litla úthreinsun kóbísistats um nýru.

## Skert lifrarstarfsemi

Kóbísistat umbrotnar og hverfur brott að mestu leyti um lifur. Rannsókn á lyfjahvörfum kóbísistats var framkvæmd á einstaklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B). Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan mun á lyfjahvörfum kóbísistats hjá einstaklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Ekki er þörf á aðlögun skammta af kóbísistati hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Áhrif alvarlega skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) á lyfjahvörf kóbísistats hafa ekki verið rannsökuð.

## Samhliða sýking af völdum lifrabólguveiru B og/eða C

Lyfjahvörf kóbísistats hafa ekki verið fyllilega metin hjá einstaklingum með samhliða sýkingu af völdum lifrabólguveiru B og/eða C.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun og þroska. Ekki varð vart við neinn fósturskemmandi áhrif í rannsóknum á eiturverkunum á þroska hjá rottum og kaninum. Hjá rottum varð vart við breytingar á beinmyndun í hryggsúlu og bringubeini fóstura við skammta sem ollu verulegum eiturverkunum hjá móður.

*Ex vivo* rannsóknir á kaninum og *in vivo* rannsóknir á hundum gefa til kynna að lítil hætta sé á QT lengingu með kóbísistati og að það lengi hugsanlega örlítið PR bilið og dragi úr virkni vinstri slegils við meðaltalsþéttni sem er minnst 10-falt meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 150 mg dagsskammt.

Langtímarannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum kóbísistats hjá rottum sýndi sérstakar líkur á æxlismyndun hjá þessari tegund sem ekki er talin eiga við um menn. Langtímarannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum sýndi engin krabbameinsvaldandi áhrif.

Virka efnið kóbísistat er þrávirkt í umhverfinu.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Silíkon tvíoxíð (E551)  
Kroskarmellósi natríum  
Magnesíumsterat  
Örkristallaður sellulósi (E460)

#### Filmuhúðun

Sunset yellow FCF (E110)  
Makrógól 3350 (E1521)  
Pólývínýl alkóhól (vatnsrofið að hluta til) (E1203)  
Talkúm (E553b)  
Títantvíoxíð (E171)  
Gult járnnoxíð (E172)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

4 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

Glas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, sem inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur og rakadrægt kísilgel.

Pakkningastærðir innihalda 1 glas með 30 filmuhúðuðum töflum eða 3 glös með 30 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland



## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/872/001

EU/1/13/872/002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. júlí 2018

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
ÁLETRUN Á GLASI OG ÖSKJU**

**1. HEITI LYFS**

Tybost 150 mg filmuhúðaðar töflur  
kóbísístat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af kóbísístatí.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur sunset yellow FCF (E110), sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur  
90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/872/001 30 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/13/872/002 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tybost [Eingöngu á ytri umbúðum]

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. [Eingöngu á ytri umbúðum]

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC {númer}  
SN {númer}  
NN {númer}  
[Eingöngu á ytri umbúðum]

## **B. FYLGISEDILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Tybost 150 mg filmuhúðaðar töflur kóbísistat

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tybost og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tybost
3. Hvernig nota á Tybost
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tybost
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Tybost og við hverju það er notað

Tybost inniheldur virka efnið kóbísistat.

Tybost er notað til meðferðar á alnæmisveiru 1 sýkingu (HIV-1), veirunni sem veldur alnæmi (AIDS). Það er notað hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem sýktir eru af HIV-1:

- sem vega a.m.k. 35 kg (þegar það er gefið samhliða atazanavíri 300 mg) eða
- sem vega a.m.k. 40 kg (þegar það er gefið samhliða darunavíri 800 mg).

Tybost verkar sem örvi (eflir) **atazanavírs eða darunavírs** (hvort tveggja próteasa blokkar) til að auka áhrif þeirra (sjá kafla 3 í þessum fylgiseðli).

**Tybost meðhöndlar ekki beinlínis HIV, en örvar magn atazanavírs og darunavírs í blóðinu.** Það gerir það með því að hægja á niðurbroti atazanavírs og darunavírs sem láta þau vera til staðar í líkamanum í lengri tíma.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Tybost

##### Ekki má nota Tybost

- **ef um er að ræða ofnæmi fyrir kóbísistati** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í þessum fylgiseðli).
- **ef þú tekur lyf sem innihalda eitthvað af eftirfarandi:**
  - **alfúzósín**, notað til að meðhöndla stækkaðan blöðruhálskirtil
  - **amíóðarón, kínidín**, notað til að leiðrétta óreglulegan hjartslátt
  - **dabigatran**, notað til að koma í veg fyrir og meðhöndla blóðsega
  - **karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtóín**, notað til að koma í veg fyrir flog
  - **rifampicín**, notað til að koma í veg fyrir og meðhöndla berkla og aðrar sýkingar
  - **dihýdróergotamín, ergometrín, ergotamín**, notað til að meðhöndla höfuðverk vegna migrenis
  - **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*), jurtafyllt notað við þunglyndi og kvíða

- **lovastatín, simvastatín**, notað til að lækka kólesteról í blóði
- **pimozíð, lúrasidón**, notað til að meðhöndla afbrigðilegar hugsanir eða tilfinningar
- **sildenafil**, notað til að meðhöndla lungnaháþrýsting, lungnasjúkdóm sem gerir öndun erfiða
- **mídazólám** til inntöku, **tríazólám**, notað til að auðvelda svefn og/eða draga úr kvíða

→ Ef eitthvað af þessu á við um þig, skaltu ekki nota Tybost og segja læknum samstundis frá því.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn þarf að hafa umsjón með þér meðan þú tekur Tybost.

### Leitið ráða hjá læknum áður en Tybost er notað:

- Ef þú tekur annan próteasahemil. Tybost tekið ásamt atazanavíri eða darunavíri skal ekki nota með öðru veirulyfi sem þarfnast örvunar.
- Ráðfærðu þig við læknum eða lyfjafræðing ef þú ert með eða hefur verið með nýrnasjúkdóm eða ef rannsóknarniðurstöður sýna vandamál tengd nýrum. Læknirinn mun huga vandlega að því hvort þú eigir að fá meðferð með Tybost.
- Ráðfærðu þig við læknum eða lyfjafræðing ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan lifrarsjúkdóm eða ef rannsóknarniðurstöður sýna vandamál tengd lifur. Læknirinn mun huga vandlega að því hvort þú eigir að fá meðferð með Tybost.

→ Ef eitthvað af þessu á við um þig, segðu þá læknum frá því áður en þú notar Tybost.

### Börn og unglíngar

Ekki má gefa þetta lyf börnum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 35 kg (eða 40 kg), eins og skýrt er frá í 3. kafla í þessum fylgiseðli. Notkun Tybost hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 35 kg.

### Notkun annarra lyfja samhliða Tybost

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Tybost kann að valda milliverkunum við önnur efni. Magn Tybost eða annarra lyfja í blóði kann að verða fyrir áhrifum af þessu. Þetta getur hindrað rétta virkni lyfjanna eða gert aukaverkanir verri. Í sumum tilfellum er hugsanlegt að læknirinn þurfi að aðlaga skammtinn eða athuga lyfjagildin í blóðinu.

### Tiltekin lyf má aldrei taka með Tybost.

Þau eru talin upp hér að ofan undir fyrirsögninni „Ekki má nota Tybost: -ef þú tekur lyf sem innihalda eitthvað af eftirfarandi“.

### Lyf sem notuð eru til að meðhöndla HIV-sýkingu:

Ekki skal nota Tybost með öðrum lyfjum sem innihalda:

- **ritonavír**
- **kóbísistat**

Ræddu við læknum ef þú notar

- **annan próteasahemil**
- **efavírenz**
- **etravírín**
- **nevirapín**

- **maraviroc**

→ Láttu lækninn vita ef þú notar eitthvað af þessum HIV-lyfjum.

#### Aðrar tegundir lyfja:

- **ketókónasól, itrakónasól, vorikónasól, posakónasól og flúkónasól**, lyf notuð til að meðhöndla sveppasýkingar
- **klaritrómýcín og rifabútín**, lyf notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar, svo sem berkla
- **dasatinib, nilotinib, vinblastín og vinkristín**, lyf notuð til að meðhöndla krabbamein
- **barksterar þ.m.t betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon**. Þessi lyf eru notuð við ofnæmi, astma, garna- og ristilbólgu, bólgusjúkdómum í húð, augum, liðum og vöðvum og við öðrum bólgusjúkdómum. Þessi lyf eru almennt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð eða í auga. Ef ekki er hægt að skipta út lyfinu og nota annað í staðinn, má aðeins nota lyfið eftir lækisfræðilegt mat og þannig að læknirinn fylgist náið með því hvort aukaverkanir af völdum barkstera komi fram.
- **metformín**, lyf notuð til að meðhöndla sykursýki af gerð 2
- **hormónagetnaðarvarnir til inntöku eða ígræddar**, notaðar til að koma í veg fyrir þungun
- **amlóðipín, dígoxín, diltiazem, dísópyramíð, felóðipín, flekaíníð, lídókaín, metóprólól, mexiletín, nicardipín, nifedipín, própafenón, tímólól og verapamíl**, lyf notuð til að meðhöndla hjartakvilla
- **bósentan**, lyf notað til að meðhöndla lungnaháþrýsting
- **apixaban, edoxaban, rivaroxaban og warfarín**, lyf notuð til að koma veg fyrir og meðhöndla blóðsega
- **salmeteról**, lyf notuð til að meðhöndla astma
- **atorvastatín, fluvastatín, pitavastatín, pravastatín og rosuvastatín**, lyf notuð til að lækka kólesteról
- **sildenafil og vardenafil**, lyf við stinningarvandamálum og **tadalafil**, lyf notað við stinningarvandamálum og lungnaháþrýsting
- **trazodon**, lyf notað til að meðhöndla þunglyndi
- **cíklósporín, sírólímus og takrólímus**, lyf notuð til að stjórna ónæmissvörun líkamans eftir ígræðslu
- **búspiron, klórasedat, díasepam, estasólam, flúrasepam, perfenasín, risperidon, tíórídasín, zolpidem**, lyf notuð til að meðhöndla raskanir í taugakerfi
- **kolkisín**, lyf notað til að meðhöndla þvagsýrugigt
- **klópídógrél**, lyf notað til að draga úr hættu á blóðtöppum

→ Láttu lækninn vita ef þú notar eitthvert þessara lyfja.

→ Látið lækninn vita ef þessi eða einhver önnur lyf eru notuð. Ekki má hætta meðferð án þess að hafa samband við lækninn.

#### Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- **Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú ert þunguð eða telur að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.** Þungaðar konur skulu ekki taka Tybost samhliða atazanavíri eða darunavíri. Magn lyfjanna í blóðinu getur minnkað á meðgöngu, sem getur valdið því að þau virka ekki rétt.
- **Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Tybost stendur.** Ekki er vitað hvort virka efnið í lyfinu skilst út í brjóstamjólki.
- Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

- Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagið átt þú að **ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.**

### Akstur og notkun véla

Sumir sjúklingar tilkynntu um sundl þegar Tybost var tekið með atazanavíri eða darunavíri. Ef þú finnur fyrir slíku á meðan þú tekur Tybost skaltu ekki aka né nota verkfæri eða vélar.

### Tybost inniheldur sunset yellow FCF (E110)

**Láttu lækinn vita ef þú ert með ofnæmi fyrir sunset yellow FCF (E110).** Tybost inniheldur sunset yellow FCF sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

### Tybost inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Tybost

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna:

- **Ein tafla á dag til inntöku, með mat.** Tyggið ekki, myljið eða skiptið töflunni.
- **Tybost verður að taka ásamt atazanavíri (300 mg) eða darunavíri (800 mg).**

### Ráðlagður skammtur fyrir unglinga 12 til yngri en 18 ára:

- **Ein tafla á dag til inntöku, með mat.** Tyggið ekki, myljið eða skiptið töflunni.
- Unglingar sem taka Tybost með **atazanavíri (300 mg) verða að veða a.m.k. 35 kg.**
- Unglingar sem taka Tybost með **darunavíri (800 mg) verða að veða a.m.k. 40 kg.**

**Takið ávallt þann skammt sem læknirinn ráðleggur.** Það er gert til þess að tryggja að lyfið hafi fulla verkun. Breytið ekki skammtinum nema samkvæmt fyrirætlum læknisins.

### Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er í ógáti meiri en ráðlagður skammtur af Tybost er aukin hætta á að þú finnur fyrir aukaverkunum með lyfinu (sjá kafla 4 í þessum fylgiseðli).

Tafarlaust skal hafa samband við lækinn eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar. Taktu töfluglasið með þér svo að þú getir auðveldlega lýst því sem þú hefur tekið.

### Ef gleymist að taka Tybost

Mikilvægt er að gleyma engum skammti af Tybost.

Ef skammtur gleymist og þú tekur eftir því:

- **innan við 12 klst.** frá þeim tíma sem þú tekur Tybost vanalega inn, skaltu taka töfluna eins fljótt og mögulegt er. Taktu töfluna ávallt með mat. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega ásamt atazanavíri eða darunavíri.
- **12 klst. síðar eða meira** eftir þann tíma sem þú tekur Tybost vanalega inn skaltu ekki taka skammtinn sem sleppt var. Bíðið og takið næsta skammt með mat á venjulegum tíma.

## Ekki hætta að taka Tybost

**Ekki hætta að taka Tybost nema ræða við lækinn.** Það að hætta meðferð með Tybost og atazanavíri eða darunavíri getur dregið úr árangri síðari meðferða sem lækinn ávísar.

**Eigðu ávallt nægilegar birgðir af Tybost til að það klárast ekki.** Ef birgðir þínar af Tybost eru farnar að minnka skaltu biðja lækinn eða lyfjafræðinginn um meira.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Við meðhöndlun HIV-sýkingar er ekki alltaf ljóst hvort sumar aukaverkanir séu af völdum Tybost eða annarra lyfja sem tekin eru samtímis, eða af völdum HIV-sjúkdómsins sjálfs. Eftirfarandi aukaverkanir kunna að koma fram við töku Tybost með atazanavíri.

### Mjög algengar aukaverkanir

*(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- ógleði
- gulnun á húð og/eða augum (*gula*)

### Algengar aukaverkanir

*(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- mikið magn sykurs í blóði (*hækkadur blóðsykur*)
- aukin matarlyst, bragðtruflanir, munnþurrkur
- höfuðverkur, sundl
- uppköst, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir sem valda verkjum eftir máltíðir (*meltingartruflanir*), tilfinning um uppþembu, vindgangur
- aukin þétni gallrauða í blóðinu (*hækkun gallrauða í blóði*)
- útbrot
- svefnerfiðleikar, óeðlilegir draumar, svefnhöfgi, þreyta

### Sjaldgæfar aukaverkanir

*(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)*

- blóð í þvagi (*blóðmiga*)
- prótín í þvagi (*prótínmiga*)
- depurðartilfinning
- kláði
- vöðvaverkir, þróttleysi
- nýrnasteinar
- hiti
- svefnröskun

### Tilkynning aukaverkana

**Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.** Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

Frekari upplýsingar um aukaverkanir af atazanavíri eða darunavíri er að finna í fylgiseðlum þessara lyfja.

## 5. Hvernig geyma á Tybost

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Tybost inniheldur

**Virka innihaldsefnið er kóbísistat.** Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af kóbísistati.

### Önnur innihaldsefni eru

#### *Töflukjarni*

Kroskarmellósi natríum, magnesíumsterat, örkristallaður sellulósi (E460), silíkon tvíoxíð (E551).

#### *Filmuhúð*

Sunset yellow FCF (E110), makrógól 3350 (E1521), pólývínýl alkóhól (vatnsrofið að hluta til) (E1203), talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172) (sjá kafla 2 í þessum fylgiseðli).

### Lýsing á útliti Tybost og pakkningastærðir

Tybost filmuhúðaðar töflur eru appelsínugular, kringlóttar, tvíkúptar töflur, þrykktar með „GSI“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

Tybost er afgreitt í glösum með 30 töflum (með skammtapoka eða hylki með kísilgeli sem geyma skal í glasinu til að vernda töflurnar). Rakadræga kísilgelið er í sérstökum skammtapoka eða hylki og forðast skal að gleypa það.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fánlegar: ytri öskjur sem innihalda 1 glas með 30 filmuhúðuðum töflum og 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
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 Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**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

**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

**Lietuva**

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

**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 (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.