

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tybost 150 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg cobicistat.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 59 microgram zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Oranje, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met een diameter van 10,3 mm, met aan de ene kant “GSP” gegraveerd en geen opschrift aan de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Tybost is geïndiceerd als farmacokinetische versterker van atazanavir 300 mg eenmaal daags of darunavir 800 mg eenmaal daags als onderdeel van antiretrovirale combinatietherapie bij met humaan immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1) geïnfecteerde volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 jaar en ouder:

- met een gewicht van ten minste 35 kg gelijktijdig toegediend met atazanavir of
- met een gewicht van ten minste 40 kg gelijktijdig toegediend met darunavir.

Zie rubrieken 4.2, 4.4, 5.1 en 5.2.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties.

#### Dosering

Tybost wordt gebruikt in combinatie met atazanavir of darunavir. Daarom moet de Samenvatting van de productkenmerken van atazanavir of darunavir worden geraadpleegd.

Tybost moet oraal, eenmaal daags, met voedsel, worden ingenomen.

De doses van Tybost en de gelijktijdig toegediende proteaseremmer, atazanavir of darunavir, worden in tabellen 1 en 2 weergegeven.

**Tabel 1: Doseringsregimes voor volwassenen**

Dosis Tybost	Dosis van HIV-1-proteaseremmer
150 mg eenmaal daags	Atazanavir 300 mg eenmaal daags
	Darunavir 800 mg eenmaal daags

**Tabel 2: Doseringregimes voor adolescenten in de leeftijd van 12 jaar en ouder, met een gewicht van  $\geq 35$  kg**

Lichaamsgewicht (kg)	Dosis Tybost	Dosis van HIV-1- <i>protease</i> remmer
$\geq 40$	150 mg eenmaal daags	Atazanavir 300 mg eenmaal daags Darunavir 800 mg eenmaal daags
35 tot $< 40$	150 mg eenmaal daags	Atazanavir 300 mg eenmaal daags

Wanneer de patiënt een dosis Tybost heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Tybost zo snel mogelijk met voedsel innemen en doorgaan met het normale doseringsschema in combinatie met atazanavir of darunavir. Wanneer een patiënt een dosis Tybost heeft overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

### Speciale patiëntgroepen

#### *Ouderen*

Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een dosisaanbeveling voor patiënten ouder dan 65 jaar gedaan kan worden (zie rubriek 5.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis, met inbegrip van diegenen die een ernstige nierfunctiestoornis hebben, is geen dosisaanpassing van cobicistat noodzakelijk. Cobicistat is niet onderzocht bij patiënten die dialyse ondergaan, en daarom kan er geen advies worden gegeven voor deze patiënten.

Het is aangetoond dat cobicistat de geschatte creatinineklaring doet afnemen door remming van tubulaire secretie van creatinine. Cobicistat mag niet worden gestart bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 70 ml/min indien voor een gelijktijdig toegediend middel (bijv. emtricitabine, lamivudine, tenofoviridisoproxil of adefovir) dosisaanpassing noodzakelijk is op basis van de creatinineklaring. Zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2.

#### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matig-ernstige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van cobicistat noodzakelijk. Cobicistat is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Daarom wordt het gebruik van Tybost niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van cobicistat gelijktijdig toegediend met atazanavir bij kinderen in de leeftijd van 0 tot jonger dan 12 jaar, of met een gewicht van minder dan 35 kg zijn niet vastgesteld. De veiligheid en werkzaamheid van cobicistat gelijktijdig toegediend met darunavir bij kinderen in de leeftijd van 0 tot jonger dan 12 jaar, of met een gewicht van minder dan 40 kg zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Tybost dient oraal, eenmaal daags, met voedsel, te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De filmomhulde tablet mag niet worden gekauwd of fijn gemaakt.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd met geneesmiddelen die voor de klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarvan verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige of levensbedreigende bijwerkingen. Daarom dient Tybost niet gelijktijdig te worden toegediend met onder andere de volgende geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5):

- alfa-1-adrenoreceptorantagonisten: alfuzosine
- antiaritmica: amiodaron, kinidine
- ergotderivaten: dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine
- HMG-Co-A-reductaseremmers: lovastatine, simvastatine
- neuroleptica/antipsychotica: pimozone, lurasidon
- PDE-5-remmers: sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie
- sedativa/hypnotica: oraal toegediend midazolam, triazolam

Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd met geneesmiddelen die sterke inductoren van CYP3A zijn vanwege het potentieel voor verlies van therapeutisch effect. Daarom mag Tybost niet gelijktijdig worden toegediend met onder andere de volgende geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5):

- anticonvulsiva: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne
- antimycobacteriële middelen: rifampicine
- kruidengeneesmiddelen: St. Janskruid (*Hypericum perforatum*)

Gelijktijdige toediening met dabigatranetexilaat, een P-glycoproteïne (P-gp)-substraat, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Cobicistat is een sterke, op het mechanisme gebaseerde CYP3A-remmer en is een CYP3A-substraat.

Bij gelijktijdige toediening met cobicistat zijn verhoogde plasmaconcentraties waargenomen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A (waaronder atazanavir en darunavir). Hogere plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen ertoe leiden dat hun therapeutische effect of bijwerkingen worden versterkt of verlengd. Voor geneesmiddelen die door CYP3A worden gemetaboliseerd, kunnen deze hogere plasmaconcentraties potentieel leiden tot ernstige en/of levensbedreigende voorvallen (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van cobicistat en geneesmiddelen met actieve metaboliet(en) die door CYP3A wordt/worden gevormd, kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van deze actieve metaboliet(en), wat potentieel kan leiden tot een verlies van therapeutisch effect.

Gelijktijdige toediening van cobicistat met geneesmiddelen die CYP3A induceren, is gecontra-indiceerd of wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.5) omdat verlaagde plasmaconcentraties van cobicistat kunnen leiden tot plasmaconcentraties die niet toereikend zijn om een adequate farmacokinetische versterking van atazanavir of darunavir te bereiken.

Gelijktijdige toediening van cobicistat met geneesmiddelen die CYP3A remmen, kan de klaring van cobicistat verminderen, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van cobicistat (zie rubriek 4.5).

Cobicistat is een zwakke CYP2D6-remmer en wordt, in mindere mate, gemetaboliseerd door CYP2D6. Gelijktijdige toediening met cobicistat kan de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Cobicistat remt de transporteiwitten P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 en OATP1B3. Gelijktijdige toediening van cobicistat bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die substraten zijn van deze transporteiwitten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

In tegenstelling tot ritonavir heeft cobicistat geen inducerend effect op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of UGT1A1. Indien van ritonavir als farmacokinetische versterker wordt overgeschakeld op cobicistat, is voorzichtigheid geboden tijdens de eerste twee weken van behandeling met cobicistat, in het bijzonder wanneer de doses van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zijn getitreerd of aangepast tijdens het gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker (zie rubriek 4.5).

#### *Vereisten met betrekking tot anticonceptie*

De plasmaconcentraties van ethinyloestradiol zijn verlaagd na gelijktijdige toediening van drospirenon/ethinyloestradiol met darunavir/cobicistat. Alternatieve of aanvullende anticonceptiemaatregelen worden aanbevolen als anticonceptiva op basis van oestrogenen gelijktijdig worden toegediend met darunavir/cobicistat.

De plasmaconcentraties van drospirenon zijn verhoogd na toediening van drospirenon/ethinyloestradiol met atazanavir/cobicistat of met darunavir/cobicistat. Als drospirenon/ethinyloestradiol gelijktijdig wordt toegediend met atazanavir/cobicistat of darunavir/cobicistat, wordt klinische controle aanbevolen vanwege het potentieel voor hyperkaliëmie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar om aanbevelingen te doen over het gebruik van atazanavir/cobicistat of darunavir/cobicistat met andere orale anticonceptiva. Alternatieve vormen van anticonceptie dienen overwogen te worden (zie rubriek 4.5).

#### *Gelijktijdige toediening van Tybost en antiretrovirale geneesmiddelen*

Tybost moet gelijktijdig worden toegediend met ofwel atazanavir 300 mg eenmaal daags ofwel darunavir 800 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2). De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld voor gebruik van cobicistat met ofwel atazanavir of darunavir toegediend volgens een ander doseringsregime. Gegevens over de antivirale werkzaamheid afkomstig van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken zijn beschikbaar voor met cobicistat geboost atazanavir, maar niet voor met cobicistat geboost darunavir (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Tybost mag niet worden gebruikt als een farmacokinetische versterker van een andere HIV-1-proteaseremmer of een ander antiretroviraal geneesmiddel dat een booster vereist, aangezien doseringsaanbevelingen voor een dergelijke gelijktijdige toediening niet zijn vastgesteld en kunnen resulteren in een ontoereikende plasmaconcentratie van het (de) antiretrovirale geneesmiddel(en), wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening van cobicistat met atazanavir of darunavir dient niet te worden gebruikt in combinatie met een ander antiretroviraal middel dat farmacokinetische versterking door middel van gelijktijdige toediening met een CYP3A4-remmer vereist voor het bereiken van de gewenste therapeutische plasmaconcentraties (d.w.z. een andere proteaseremmer). Doseringaanbevelingen voor dergelijke combinaties zijn niet vastgesteld en gelijktijdige toediening kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties van atazanavir, darunavir en/of de andere antiretrovirale middelen die farmacokinetische versterking nodig hebben, wat leidt tot verlies van antivirale werking en ontwikkeling van resistentie.

Tybost dient niet in combinatie met andere geneesmiddelen die cobicistat bevatten of met ritonavir te worden gebruikt, omdat cobicistat en ritonavir een soortgelijk effect hebben op CYP3A.

#### Effecten op de geschatte creatinineklaring

Het is aangetoond dat cobicistat de geschatte creatinineklaring doet afnemen door remming van tubulaire secretie van creatinine. Met dit effect op het serumcreatinine, wat leidt tot een daling van de geschatte creatinineklaring, dient rekening te worden gehouden wanneer cobicistat wordt toegediend aan patiënten bij wie de geschatte creatinineklaring wordt gebruikt om aspecten van hun klinische behandeling te sturen, inclusief het aanpassen van doseringen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Tybost mag niet worden gestart bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 70 ml/min indien voor een of meer gelijktijdig toegediende middelen dosisaanpassing noodzakelijk is op basis van de creatinineklaring (bijv. emtricitabine, lamivudine, tenofoviridisoproxil of adefovir). Zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2.

Er zijn momenteel geen adequate gegevens om te bepalen of gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en cobicistat geassocieerd is met een verhoogd risico van bijwerkingen aan de nieren vergeleken met regimes met tenofoviridisoproxil zonder cobicistat.

### Leverziekte

Cobicistat is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Daarom wordt het gebruik van Tybost niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

### Zwangerschap

Het is aangetoond dat behandeling met cobicistat en atazanavir of darunavir tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap resulteert in een lagere blootstelling aan atazanavir of darunavir in vergelijking met postpartum. De cobicistatspiegels dalen en hebben mogelijk een onvoldoende versterkende werking. De substantieel verlaagde blootstelling aan atazanavir of darunavir kan resulteren in virologisch falen en een verhoogd risico op overdracht van de HIV-infectie van moeder op kind. Daarom mag de behandeling met cobicistat en atazanavir of darunavir niet worden gestart tijdens de zwangerschap, en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens behandeling met cobicistat en atazanavir of darunavir worden overgeschakeld op een alternatief regime (zie rubriek 4.6). Darunavir in combinatie met een lage dosis ritonavir kan als alternatief regime worden overwogen.

### Hulpstoffen

Tybost bevat de azokleurstof zonnegeel FCF (E110), die allergische reacties kan veroorzaken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Cobicistat is een sterke, op het mechanisme gebaseerde CYP3A-remmer en is een CYP3A-substraat. Bij gelijktijdige toediening met cobicistat zijn verhoogde plasmaconcentraties waargenomen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A (waaronder atazanavir en darunavir). Gelijktijdige toediening van cobicistat en geneesmiddelen met actieve metaboliet(en) die door CYP3A wordt/worden gevormd, kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van deze actieve metaboliet(en) (zie rubriek 4.4).

Cobicistat is een zwakke CYP2D6-remmer en wordt, in mindere mate, gemetaboliseerd door CYP2D6. Gelijktijdige toediening met cobicistat kan de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Cobicistat remt de transporteiwitten P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 en OATP1B3. Gelijktijdige toediening van Tybost met geneesmiddelen die substraten zijn van deze transporteiwitten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Het is niet te verwachten dat cobicistat een remmend effect heeft op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 of CYP2C19.

Het wordt niet verwacht dat cobicistat een inducerend effect heeft op CYP3A4 of P-gp (MDR1).

In tegenstelling tot ritonavir heeft cobicistat geen inducerend effect op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of UGT1A1. Indien van ritonavir als farmacokinetische versterker wordt overgeschakeld op cobicistat, is voorzichtigheid geboden tijdens de eerste twee weken van behandeling met Tybost, in het bijzonder wanneer de doses van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zijn getitreerd of aangepast tijdens het gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker (zie rubriek 4.4).

#### Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd

Geneesmiddelen die in sterke mate worden gemetaboliseerd door CYP3A en een sterk first-passmetabolisme hebben, blijken het gevoeligst te zijn voor sterke toenames in blootstelling bij gelijktijdige toediening met cobicistat. Gelijktijdige toediening van cobicistat met geneesmiddelen, zoals dihydro-ergotamine, ergotamine, ergometrine, oraal toegediend midazolam, triazolam, amiodaron, kinidine, pimozide, lurasidon, alfuzosine, simvastatine, lovastatine en sildenafil, die in grote mate afhankelijk zijn van CYP3A voor de klaring en waarvan verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van cobicistat en geneesmiddelen die sterke inductoren van CYP3A zijn (zoals St. Janskruid (*Hypericum perforatum*), rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne), kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties van cobicistat en bijgevolg van atazanavir of darunavir die een boost krijgen, wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie (zie rubriek 4.3).

#### Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

Gelijktijdige toediening van cobicistat met geneesmiddelen die matig-sterke tot zwakke inductoren van CYP3A zijn, kan resulteren in verlaagde plasmaconcentratie van cobicistat en bijgevolg van atazanavir of darunavir die een boost krijgen, wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie. Enkele voorbeelden zijn etravirine, efavirenz, nevirapine en bosentan (zie tabel 3).

Gelijktijdige toediening van cobicistat met geneesmiddelen die CYP3A remmen, kan resulteren in verhoogde plasmaconcentratie van cobicistat. Enkele voorbeelden zijn itraconazol, ketoconazol en voriconazol (zie tabel 3).

Gelijktijdige toediening van cobicistat met atazanavir of darunavir dient niet te worden gebruikt in combinatie met een ander antiretroviraal middel dat farmacokinetische versterking door middel van gelijktijdige toediening met een CYP3A4-remmer vereist voor het bereiken van de gewenste therapeutische plasmaconcentraties (d.w.z. een andere proteaseremmer). Doseringaanbevelingen voor dergelijke combinaties zijn niet vastgesteld en gelijktijdige toediening kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties van atazanavir, darunavir en/of de andere antiretrovirale middelen die farmacokinetische versterking nodig hebben, wat leidt tot verlies van antivirale werking en ontwikkeling van resistentie.

#### Andere interacties

Interacties tussen cobicistat en potentieel gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden hieronder weergegeven in tabel 3 (een stijging wordt aangegeven als “↑”, een daling als “↓”, geen verandering als “↔”). Deze interacties zijn gebaseerd op onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties of zijn voorspelde interacties vanwege de verwachte omvang van interactie en potentiële ernstige en/of levensbedreigende gevallen of verlies van werkzaamheid.

Raadpleeg voor bijkomende geneesmiddeleninteracties met atazanavir of darunavir hun respectieve Samenvatting van de productkenmerken bij gebruik van Tybost.

**Tabel 3: Interacties tussen cobicistat en andere geneesmiddelen**

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met cobicistat 150 mg en atazanavir of darunavir
<b>ANTIRETROVIRALE MIDDELEN</b>		
<b>Nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's)</b>		
Tenofoviridisoproxil <sup>1</sup>	<p>Gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil met cobicistat leidt naar verwachting tot een toename van de plasmaconcentratie van tenofovir.</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 23% C<sub>max</sub>: ↑ 55%</p>	Deze toename wordt niet als klinisch relevant beschouwd en vereist geen dosisaanpassing van tenofoviridisoproxil.
<b>Niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's)</b>		
Efavirenz (600 mg enkelvoudige dosis)	<p>Gelijktijdige toediening van efavirenz en cobicistat leidt naar verwachting tot een afname van de plasmaconcentraties van cobicistat.</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 13% C<sub>min</sub>: NB</p>	De plasmaconcentraties van atazanavir of darunavir kunnen afnemen als gevolg van een daling van de plasmaconcentraties van cobicistat, wat kan resulteren in verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie. Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Etravirine	<p>Interactie niet onderzocht.</p> <p>Gelijktijdige toediening van etravirine en cobicistat leidt naar verwachting tot een afname van de plasmaconcentraties van cobicistat.</p>	De plasmaconcentraties van atazanavir of darunavir kunnen afnemen als gevolg van een daling van de plasmaconcentraties van cobicistat, wat kan resulteren in verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie. Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Nevirapine	<p>Interactie niet onderzocht.</p> <p>Gelijktijdige toediening van nevirapine en cobicistat leidt naar verwachting tot een afname van de plasmaconcentraties van cobicistat.</p> <p>De plasmaconcentraties van nevirapine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.</p>	De plasmaconcentraties van atazanavir of darunavir kunnen afnemen als gevolg van een daling van de plasmaconcentraties van cobicistat, wat kan resulteren in verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie. Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Rilpivirine	<p>Interactie niet onderzocht.</p> <p>Gelijktijdige toediening van rilpivirine en cobicistat leidt naar verwachting tot een toename van de plasmaconcentratie van rilpivirine.</p> <p>Het is niet te verwachten dat rilpivirine de plasmaconcentratie van cobicistat beïnvloedt.</p>	Er is geen dosisaanpassing van rilpivirine vereist wanneer atazanavir/cobicistat of darunavir/cobicistat gelijktijdig met rilpivirine worden gebruikt.



Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met cobicistat 150 mg en atazanavir of darunavir
<b>CCR5-antagonisten</b>		
Maraviroc	<p>Interactie niet onderzocht.</p> <p>Maraviroc is een substraat van CYP3A en zijn plasmaconcentratie neemt toe bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers.</p>	Bij gelijktijdige toediening van maraviroc en Tybost moeten patiënten maraviroc 150 mg tweemaal daags krijgen. Raadpleeg voor meer informatie de Samenvatting van de productkenmerken van maraviroc.
<b>ANTI-INFECTIVA</b>		
<b>Antimycotica</b>		
Ketoconazol	<p>Interactie niet onderzocht.</p> <p>De concentraties van ketoconazol en/of cobicistat kunnen stijgen bij gelijktijdige toediening met cobicistat.</p>	Bij toediening van ketoconazol samen met Tybost mag de maximale dagdosis ketoconazol niet hoger zijn dan 200 mg per dag. Voorzichtigheid is geboden en klinische controle wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening.
Itraconazol Voriconazol Posaconazol Fluconazol	<p>De concentraties van itraconazol, fluconazol en posaconazol kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.</p> <p>De concentraties van voriconazol kunnen stijgen of dalen bij gelijktijdige toediening met cobicistat.</p>	<p>Bij gelijktijdige toediening met Tybost wordt klinische controle aanbevolen.</p> <p>Bij toediening samen met cobicistat mag de maximale dagdosis itraconazol niet hoger zijn dan 200 mg per dag.</p> <p>Voriconazol mag niet worden gebruikt, tenzij men van oordeel is dat het mogelijke voordeel zwaarder weegt dan de risico's die zijn verbonden aan het onvoorspelbare effect op de plasmaconcentraties.</p>
<b>Antimycobacteriële middelen</b>		
Rifabutine (150 mg om de andere dag)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	<p>Gelijktijdige toediening van rifabutine, een sterke CYP3A-inductor, kan resulteren in significant afgenomen plasmaconcentraties van cobicistat.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 66%</p> <p>Rifabutine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>25-O-desacetylrifabutine: AUC: ↑ 525% C<sub>max</sub>: ↑ 384% C<sub>min</sub>: ↑ 394%</p>	Gelijktijdige toediening van cobicistat en rifabutine wordt niet aanbevolen. Als toediening van de combinatie nodig is, is de aanbevolen dosis rifabutine 3 maal per week 150 mg, op vaste dagen (bijv. op maandag-woensdag-vrijdag). Intensievere controle op rifabutine-geassocieerde bijwerkingen, waaronder neutropenie en uveïtis, is noodzakelijk vanwege een verwachte stijging van de blootstelling aan desacetylrifabutine. Een verdere dosisverlaging van rifabutine is niet onderzocht. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat een dosis van tweemaal per week 150 mg geen optimale blootstelling aan rifabutine geeft, waardoor een risico ontstaat op rifabutineresistentie en falen van de behandeling.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met cobicistat 150 mg en atazanavir of darunavir
<b>Macrolide antibiotica</b>		
Claritromycine	<p>Interactie niet onderzocht.</p> <p>De concentraties van claritromycine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.</p>	<p>De concentraties van claritromycine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat. Alternatieve antibiotica moeten overwogen worden voor gelijktijdige toediening met atazanavir/cobicistat. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van atazanavir voor doseringsaanbevelingen. Wanneer claritromycine gelijktijdig met darunavir/cobicistat wordt toegediend, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken van darunavir voor doseringsaanbevelingen.</p>
<b>ANTINEOPLASTISCHE MIDDELEN</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine</p>	<p>Interactie niet onderzocht.</p> <p>De concentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.</p>	<p>De concentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met Tybost, wat kan resulteren in een potentiële toename van bijwerkingen die gewoonlijk geassocieerd zijn met deze antikankergeneesmiddelen.</p>

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met cobicistat 150 mg en atazanavir of darunavir
<b>GLUCOCORTICOÏDEN</b>		
<b>Corticosteroiden</b>		
Corticosteroiden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd (waaronder betametason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon).	<p>Interactie niet onderzocht.</p> <p>De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn wanneer gelijktijdig cobicistat wordt toegediend, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van cortisol.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van cobicistat en corticosteroiden die worden gemetaboliseerd door CYP3A (bijv. fluticasonpropionaat of andere inhalatie of nasale corticosteroiden) kan het risico verhogen op de ontwikkeling van systemische corticosteroïde effecten, waaronder cushingsyndroom en onderdrukking van de bijnierschorsfunctie.</p> <p>Gelijktijdige toediening met door CYP3A gemetaboliseerde corticosteroiden wordt niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op corticosteroïde effecten. Alternatieve corticosteroiden die minder afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, bijvoorbeeld beclometason voor intranasaal gebruik of toediening door inhalatie, moeten worden overwogen, vooral bij langdurig gebruik.</p> <p>Bij gelijktijdige toediening van cutaan toegediende corticosteroiden die gevoelig zijn voor CYP3A-remming, raadpleeg de voorschrijfinformatie van de corticosteroïde voor aandoeningen of toepassingen die de systemische absorptie ervan verhogen.</p>
<b>ORALE ANTIDIABETICA</b>		
Metformine	<p>Interactie niet onderzocht.</p> <p>Cobicistat remt MATE1 reversibel en de concentraties van metformine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.</p>	Zorgvuldige controle van patiënten en dosisaanpassing van metformine worden aanbevolen bij patiënten die Tybost innemen.
<b>NARCOTISCHE ANALGETICA</b>		
Methadon	<p>Methadon: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met cobicistat 150 mg en atazanavir of darunavir
Buprenorfine/Naloxon	Buprenorfine: AUC: ↑ 35% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 66%  Naloxon: AUC: ↓ 28% C <sub>max</sub> : ↓ 28%	Er is geen dosisaanpassing van cobicistat vereist.
<b>ORALE ANTICONCEPTIVA</b>		
Drospirenon/ethinyloestradiol (3 mg/0,02 mg enkelvoudige dosis)/darunavir (800 mg eenmaal daags)/cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Drospirenon: AUC: ↑ 58% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NG  Ethinyloestradiol: AUC: ↓ 30% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NG	De plasmaconcentraties van ethinyloestradiol zijn verlaagd na gelijktijdige toediening van drospirenon/ethinyloestradiol met darunavir/cobicistat. Alternatieve of aanvullende anticonceptiemaatregelen worden aanbevolen als anticonceptiva op basis van oestrogeen gelijktijdig worden toegediend met darunavir/cobicistat.  De plasmaconcentraties van drospirenon zijn verhoogd na gelijktijdige toediening van drospirenon/ethinyloestradiol met darunavir/cobicistat. Als drospirenon/ethinyloestradiol gelijktijdig wordt toegediend met darunavir/cobicistat, wordt klinische controle aanbevolen vanwege het potentieel voor hyperkaliëmie.
Drospirenon/ethinyloestradiol (3 mg/0,02 mg enkelvoudige dosis)/atazanavir (300 mg eenmaal daags)/cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Drospirenon: AUC: ↑ 130% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NG  Ethinyloestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NG	De plasmaconcentraties van drospirenon zijn verhoogd na gelijktijdige toediening van drospirenon/ethinyloestradiol met atazanavir/cobicistat. Als drospirenon/ethinyloestradiol gelijktijdig wordt toegediend met atazanavir/cobicistat, wordt klinische controle aanbevolen vanwege het potentieel voor hyperkaliëmie.
Norgestimaat/Ethinyloestradiol	Interactie niet onderzocht.  De concentraties van norgestimaat kunnen worden beïnvloed bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Er zijn geen gegevens beschikbaar om aanbevelingen te doen over het gebruik van darunavir/cobicistat of atazanavir/cobicistat of met andere orale anticonceptiva dan drospirenon/ethinyloestradiol.  Alternatieve vormen van anticonceptie moeten worden overwogen.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met cobicistat 150 mg en atazanavir of darunavir
<b>ANTIARITMICA</b>		
Disopyramide Flecaïnide Systemische lidocaïne Mexiletine Propafenon	Interactie niet onderzocht.  De concentraties van deze antiaritmica kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Voorzichtigheid is geboden en klinische controle wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van deze antiaritmica met Tybost.
Digoxine (0,5 mg enkelvoudige dosis)/Cobicistat (150 mg meerdere doses)	De plasmaconcentraties van digoxine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.  Digoxine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41% C <sub>min</sub> : NB	De piekconcentratie van digoxine is verhoogd bij gelijktijdige toediening met Tybost. Aanvankelijk moet de laagste dosis digoxine worden voorgeschreven. De serumconcentraties van digoxine dienen te worden gecontroleerd en gebruikt voor titratie van de dosis digoxine om de gewenste klinische effecten te bereiken.
<b>ANTIHYPERTENSIVA</b>		
Metoprolol Timolol	Interactie niet onderzocht.  De concentraties van bètablokkers kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Klinische controle is aanbevolen en een dosisverlaging kan nodig zijn bij gelijktijdige toediening van deze bètablokkers en Tybost.
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Interactie niet onderzocht.  De concentraties van calciumkanaalblokkers kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Klinische controle van therapeutische effecten en bijwerkingen is aanbevolen bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen en Tybost.
<b>ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN</b>		
Bosentan	Interactie niet onderzocht.  Gelijktijdige toediening van bosentan met cobicistat kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van cobicistat.	De plasmaconcentraties van atazanavir of darunavir kunnen afnemen als gevolg van een daling van de plasmaconcentraties van cobicistat, wat kan resulteren in verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie.  Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
<b>ANTICOAGULANTIA</b>		
Dabigatran	Interactie niet onderzocht.  Gelijktijdige toediening met Tybost kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van dabigatran, met soortgelijke effecten als die worden gezien bij andere sterke P-gp-remmers.	Gelijktijdige toediening van cobicistat en dabigatran is gecontra-indiceerd.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interactie niet onderzocht.  Gelijktijdige toediening met cobicistat kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van de DOAC, wat kan leiden tot een verhoogde kans op bloedingen.	Gelijktijdige toediening van apixaban, rivaroxaban of edoxaban en Tybost wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met cobicistat 150 mg en atazanavir of darunavir
Warfarine	Interactie niet onderzocht.  De concentraties van warfarine kunnen worden beïnvloed bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Het wordt aanbevolen om de INR ( <i>international normalised ratio</i> ) te controleren bij gelijktijdige toediening met Tybost.
<b>TROMBOCYTENAGGREGATIEREMMERS</b>		
Clopidogrel	Interactie niet onderzocht.  Gelijktijdige toediening van clopidogrel met cobicistat leidt naar verwachting tot een afname van de plasmaconcentraties van actieve metabolieten van clopidogrel, wat de trombocytremmende werking van clopidogrel kan verminderen.	Gelijktijdige toediening van clopidogrel en cobicistat wordt niet aanbevolen.
Prasugrel	Interactie niet onderzocht.  Het is niet te verwachten dat cobicistat een klinisch relevant effect heeft op de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet van prasugrel.	Er is geen dosisaanpassing van prasugrel vereist.
<b>ANTICONVULSIVA</b>		
Carbamazepine (200 mg tweemaal daags)/Elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/Cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Gelijktijdige toediening van carbamazepine, een sterke CYP3A-inductor, kan resulteren in significant afgenomen plasmaconcentraties van cobicistat.  Cobicistat: AUC: ↓ 84% C <sub>max</sub> : ↓ 72% C <sub>min</sub> : ↓ 90%  Carbamazepine: AUC: ↑ 43% C <sub>max</sub> : ↑ 40% C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Carbamazepine-10,11-epoxide: AUC: ↓ 35% C <sub>max</sub> : ↓ 27% C <sub>min</sub> : ↓ 41%	Carbamazepine, een sterke CYP3A-inductor, verlaagt de plasmaconcentraties van cobicistat en die van atazanavir of darunavir, wat kan resulteren in verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie. Gelijktijdige toediening van cobicistat met carbamazepine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>GEÏNHALEERDE BÈTA-AGONISTEN</b>		
Salmeterol	Interactie niet onderzocht.  Gelijktijdige toediening van salmeterol met cobicistat kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van salmeterol.	Verhoogde plasmaconcentraties van salmeterol zijn geassocieerd met een potentieel voor ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen.  Gelijktijdige toediening van salmeterol en Tybost wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met cobicistat 150 mg en atazanavir of darunavir
<b>HMG-CO-A-REDUCTASEREMMERS</b>		
Fluvastatine Pitavastatine Pravastatine	Interactie niet onderzocht.  De plasmaconcentraties van HMG-Co-A-reductaseremmers kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Het is te verwachten dat de plasmaconcentraties van pitavastatine, fluvastatine of pravastatine verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met atazanavir/cobicistat of darunavir/cobicistat.  Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van cobicistat en pitavastatine.  Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van atazanavir of darunavir voor meer informatie over het gebruik in combinatie met deze geneesmiddelen.
Rosuvastatine (10 mg enkelvoudige dosis)/ atazanavir (300 mg eenmaal daags)/cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 242% C <sub>max</sub> : ↑ 958% C <sub>min</sub> : NG  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	De plasmaconcentraties van rosuvastatine zijn verhoogd bij gelijktijdige toediening met atazanavir/cobicistat.  Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, mag 10 mg rosuvastatine per dag niet worden overschreden en wordt klinische controle voor de veiligheid (bijv. myopathie) aanbevolen.
Rosuvastatine (10 mg enkelvoudige dosis)/ darunavir (800 mg eenmaal daags)/cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Rosuvastatine: AUC: ↑ 93% C <sub>max</sub> : ↑ 277% C <sub>min</sub> : NG  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	De plasmaconcentraties van rosuvastatine stijgen bij gelijktijdige toediening met darunavir/cobicistat.  Het wordt aanbevolen om te beginnen met de laagst aanbevolen dosis rosuvastatine en te titreren op basis van de klinische respons terwijl er wordt gecontroleerd voor de veiligheid (bijv. myopathie).
Atorvastatine (10 mg enkelvoudige dosis)/ atazanavir (300 mg)/cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Atorvastatine: AUC: ↑ 822% C <sub>max</sub> : ↑ 1785% C <sub>min</sub> : NG  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	De plasmaconcentraties van atorvastatine stijgen bij gelijktijdige toediening met atazanavir/cobicistat.  Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met cobicistat 150 mg en atazanavir of darunavir
Atorvastatine (10 mg enkelvoudige dosis)/ darunavir (800 mg)/cobicistat (150 mg eenmaal daags)	Atorvastatine: AUC: ↑ 290% C <sub>max</sub> : ↑ 319% C <sub>min</sub> : NG  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	De plasmaconcentraties van atorvastatine stijgen bij gelijktijdige toediening met darunavir/cobicistat.  Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, wordt aanbevolen om te starten met een dosis atorvastatine van 10 mg en te titreren op basis van de klinische respons terwijl er wordt gecontroleerd voor de veiligheid (bijv. myopathie).
<b>FOSFODIËSTERASE-(TYPE 5)-REMMERS (PDE-5-REMMERS)</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interactie niet onderzocht.  PDE-5-remmers worden voornamelijk door CYP3A gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening met cobicistat kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van sildenafil, tadalafil en vardenafil, wat kan leiden tot met PDE-5-remmers geassocieerde bijwerkingen.	Gelijktijdige toediening van Tybost met sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).  Bij gelijktijdige toediening van Tybost en tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is voorzichtigheid geboden, waarbij dosisverlaging overwogen dient te worden.  Voor de behandeling van erectiele disfunctie wordt aanbevolen om een enkelvoudige dosis sildenafil van maximaal 25 mg binnen 48 uur, een enkelvoudige dosis vardenafil van maximaal 2,5 mg binnen 72 uur of een enkelvoudige dosis tadalafil van maximaal 10 mg binnen 72 uur gelijktijdig met Tybost toe te dienen.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)</b>		
Trazodon	Interactie niet onderzocht.  De plasmaconcentraties van trazodon kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Dositratie kan noodzakelijk zijn voor de meeste geneesmiddelen van de SSRI-klasse bij gelijktijdige toediening met Tybost.
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	Interactie niet onderzocht.  De concentraties van deze immunosuppressiva kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Therapeutische controle wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met Tybost.



Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel Gemiddelde percentuele verandering van AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met cobicistat 150 mg en atazanavir of darunavir
<b>NEUROLEPTICA</b>		
Perfenazine Risperidon Thioridazine	Interactie niet onderzocht.  Gelijktijdige toediening van neuroleptica met cobicistat kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van neuroleptica.	Voor deze neuroleptica dient overwogen te worden de dosis van het neurolepticum te verlagen bij gelijktijdige toediening met Tybost.
<b>SEDATIVA/HYPNOTICA</b>		
Buspiron Clorazepaat Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Interactie niet onderzocht.  De concentraties van deze sedativa/hypnotica kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Voor deze sedativa/hypnotica kan dosisverlaging nodig zijn en wordt controle van de concentraties aanbevolen.
<b>ANTI-JICHTMIDDELEN</b>		
Colchicine	Interactie niet onderzocht.  De plasmaconcentraties van colchicine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Dosisverlagingen van colchicine kunnen nodig zijn. Cobicistat mag niet gelijktijdig met colchicine worden toegediend aan patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

NB = niet bepaald

NG = niet gecalculeerd

DOAC = directe orale anticoagulantia

<sup>1</sup> Onderzoek werd uitgevoerd met tenofovirdisoproxilfumaraat.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte klinische gegevens over het gebruik van cobicistat bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten van cobicistat wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Behandeling met cobicistat en atazanavir of darunavir tijdens de zwangerschap resulteert in een lagere blootstelling aan atazanavir of darunavir, wat mogelijk gepaard gaat met een verhoogd risico op virologisch falen en een verhoogd risico op overdracht van de HIV-infectie van moeder op kind.

Behandeling met cobicistat en atazanavir of darunavir mag niet worden gestart tijdens de zwangerschap, en vrouwen die zwanger worden tijdens behandeling met cobicistat en atazanavir of darunavir moeten worden overgeschakeld op een alternatief regime (zie rubriek 4.4).

### Borstvoeding

Het is niet bekend of cobicistat/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat cobicistat/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom mag Tybost niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Om overdracht van HIV naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met HIV hun baby geen borstvoeding geven.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van cobicistat op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van cobicistat op de vruchtbaarheid.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Tybost heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten echter geïnformeerd worden dat duizeligheid is gemeld tijdens behandelingen met regimes die cobicistat bevatten.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen voor met cobicistat geboost atazanavir waren consistent met het veiligheidsprofiel van met ritonavir geboost atazanavir. De meest gemelde bijwerkingen voor met cobicistat geboost atazanavir waren geassocieerd met verhoogde bilirubinespiegels (zie tabel 4).

#### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van cobicistat is gebaseerd op gegevens in week 144 van een gerandomiseerd, actief-gecontroleerd, klinisch fase 3-onderzoek (GS-US-216-0114), waarbij 692 niet eerder behandelde patiënten ten minste één dosis met cobicistat geboost atazanavir (n = 344) of met ritonavir geboost atazanavir (n = 348) toegediend kregen met een vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofoviridisoproxilfumaraat. Van deze 692 patiënten kregen 613 (300 atazanavir/cobicistat en 313 atazanavir/ritonavir) en 496 (250 atazanavir/cobicistat en 246 atazanavir/ritonavir) een behandeling van ten minste respectievelijk 48 en 144 weken.

Bijwerkingen van met cobicistat geboost atazanavir gedurende 144 weken ervaring in klinisch onderzoek afkomstig uit onderzoek GS-US-216-0114 worden hierna in tabel 4 genoemd, per lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 4: Samenvatting in tabelvorm van bijwerkingen van met cobicistat geboost atazanavir op basis van ervaring van 144 weken uit het fase 3-onderzoek GS-US-216-0114**

<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	
Vaak:	hyperglykemie, toegenomen eetlust
<i>Psychische stoornissen:</i>	
Vaak:	slapeloosheid, ongewone dromen
Soms:	depressie, slaapstoornis
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Vaak:	hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, dysgeusie
<i>Oogaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	icterus van het oog
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	misselijkheid
Vaak:	braken, diarree, dyspepsie, abdominale pijn, abdominale distensie, flatulentie, droge mond
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	geelzucht
Vaak:	hyperbilirubinemie

Frequentie	Bijwerking
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Vaak:	huiduitslag
Soms:	jeuk
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	
Soms:	myalgie
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>	
Soms:	nefrolithiase, hematurie, proteinurie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Vaak:	vermoeidheid
Soms:	pyrexie, asthenie

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Nierfunctiestoornis*

Het is aangetoond dat cobicistat de geschatte creatinineklaring doet afnemen door remming van tubulaire secretie van creatinine. Een toename van serumcreatinine enkel als gevolg van het remmende effect van cobicistat overschrijdt doorgaans niet 0,4 mg/dl ten opzichte van de uitgangswaarde.

In onderzoek GS-US-216-0114 traden afnames van de geschatte creatinineklaring vroeg tijdens de behandeling met cobicistat op, waarna ze stabiliseerden. De gemiddelde ( $\pm$  SD) verandering van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), berekend volgens de Cockcroft-Gault-methode, bedroeg na 144 weken behandeling  $-15,1 \pm 16,5$  ml/min voor de groep met cobicistat-geboost atazanavir plus een vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofoviridisoproxilfumaraat en  $-8,0 \pm 16,8$  ml/min voor de groep met ritonavir-geboost atazanavir plus een vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofoviridisoproxilfumaraat.

#### *Effecten op de lever*

In onderzoek GS-US-216-0114 kwam hyperbilirubinemie ( $> 1 \times$  ULN [*upper limit of normal*, bovengrens van het normale bereik]) vaak voor: 97,7% in de groep met cobicistat-geboost atazanavir plus een vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofoviridisoproxilfumaraat en 97,4% in de groep met ritonavir-geboost atazanavir plus een vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofoviridisoproxilfumaraat gedurende 144 weken behandeling. Een hoger percentage personen in de groep met cobicistat als booster had echter stijgingen in totaal bilirubine  $> 2 \times$  ULN dan in de groep met ritonavir als booster (88,0% *versus* 80,9%). De percentages personen die zijn gestopt met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege aan bilirubine gerelateerde bijwerkingen waren laag en vergelijkbaar voor beide groepen (4,9% in de groep met cobicistat als booster en 4,0% in de groep met ritonavir als booster). Een verhoging van  $> 3 \times$  ULN van de concentratie alanineaminotransferase of aspartaataminotransferase werd genoteerd bij 12,8% van de personen in de groep met cobicistat als booster en bij 9,0% in de groep met ritonavir als booster.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid van cobicistat werd geëvalueerd bij 21 met HIV-1 geïnfecteerde virologisch onderdrukte pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot  $< 18$  jaar gedurende 48 weken in een open-label klinisch onderzoek (GS-US-216-0128) naar met cobicistat geboost atazanavir ( $n = 14$ ) of darunavir ( $n = 7$ ) plus twee NRTI's. In dit onderzoek was het veiligheidsprofiel van cobicistat vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

### Andere speciale patiëntgroep(en)

#### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

De veiligheid van Tybost bij 73 met HIV-1 geïnfecteerde, eerder behandelde patiënten met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis (eGFR, berekend volgens de Cockcroft-Gault-methode, 50-89 ml/min) die overschakelden van de farmacokinetische versterker ritonavir op de farmacokinetische versterker cobicistat werd geëvalueerd in een klinisch open-label onderzoek (GS-US-236-0118) naar met cobicistat geboost atazanavir of darunavir plus twee NRTI's. In week 96 bedroeg de gemiddelde verandering in serumcreatinine  $0,07 \pm 0,15$  mg/dl en de gemiddelde

verandering in eGFR, berekend volgens de Cockcroft-Gault-methode,  $-6,2 \pm 9,07$  ml/min. Het effect van cobicistat op het serumcreatinine en de eGFR bij patiënten die overschakelden van ritonavir op cobicistat in onderzoek GS-US-236-0118 was consistent met het effect bij niet eerder behandelde patiënten in onderzoek GS-US-216-0114.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### 4.9 Overdosering

Bij een overdosis moet de patiënt op verschijnselen van toxiciteit gecontroleerd worden (zie rubriek 4.8). Behandeling van overdosering met cobicistat bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van vitale functies alsook observatie van de klinische status van de patiënt.

Er is geen specifiek tegengif voor overdosering met cobicistat. Omdat cobicistat in hoge mate gebonden is aan plasmaproteïnen is het onwaarschijnlijk dat het significant verwijderd wordt door middel van hemodialyse of peritoneale dialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alle overige therapeutische middelen, ATC-code: V03AX03

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Cobicistat is een selectieve, op het mechanisme gebaseerde remmer van cytochromen P450 van de CYP3A-subfamilie. Remming van CYP3A-gemedieerd metabolisme door cobicistat verhoogt de systemische blootstelling van CYP3A-substraten (zoals atazanavir of darunavir) die beperkte orale biologische beschikbaarheid en een korte halfwaardetijd hebben door CYP3A-afhankelijk metabolisme.

Het effect van cobicistat op de farmacokinetiek van atazanavir werd aangetoond in het farmacokinetische subonderzoek (n = 48) van het fase 3-onderzoek GS-US-216-0114 waarbij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg of atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg kregen, beide in combinatie met een vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofoviridisoproxilfumaraat. De *steady-state* farmacokinetische parameters van atazanavir waren vergelijkbaar voor cobicistat *versus* ritonavir als booster (zie tabel 5).

**Tabel 5: Farmacokinetische parameters [gemiddelde  $\pm$  SD (%CV)] van atazanavir in het farmacokinetische subonderzoek van fase 3-onderzoek GS-US-216-0114**

Farmacokinetische parameters van atazanavir	Atazanavir + cobicistat <sup>a</sup> (n = 22)	Atazanavir + ritonavir <sup>a</sup> (n = 26)
AUC <sub>tau</sub> (µg•h/ml)	46,13 $\pm$ 26,18 (56,8)	47,59 $\pm$ 24,39 (51,2)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	3,91 $\pm$ 1,94 (49,6)	4,76 $\pm$ 1,94 (40,8)
C <sub>tau</sub> (µg/ml)	0,80 $\pm$ 0,72 (90,3)	0,85 $\pm$ 0,72 (84,7)

<sup>a</sup> Plus basisbehandeling met vaste-dosiscombinatie van emtricitabine 200 mg en tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg

Het farmacokinetisch versterkende effect van cobicistat op darunavir werd geëvalueerd in een klinisch fase 1-onderzoek GS-US-216-0115 bij 31 gezonde proefpersonen die darunavir 800 mg toegediend kregen in combinatie met cobicistat 150 mg of ritonavir 100 mg, allemaal eenmaal daags, gedurende

10 dagen. De *steady-state* farmacokinetische parameters van darunavir waren vergelijkbaar voor cobicistat *versus* ritonavir als booster (zie tabel 6).

**Tabel 6: Farmacokinetische parameters [gemiddelde ± SD (%CV)] van darunavir 800 mg gelijktijdig toegediend met cobicistat 150 mg of ritonavir 100 mg eenmaal daags**

Farmacokinetische parameters van darunavir	Darunavir 800 mg + cobicistat 150 mg eenmaal daags (n = 31)	Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg eenmaal daags (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)

#### Antivirale werking *in vitro*

Cobicistat heeft geen detecteerbare antivirale werking tegen HIV-1, HBV of HCV en verzwakt het antivirale effect van HIV-remmers niet.

#### Klinische ervaring

Gegevens over de antivirale werkzaamheid afkomstig van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken zijn beschikbaar voor met cobicistat geboost atazanavir, maar niet voor met cobicistat geboost darunavir (zie rubrieken 4.4 en 5.2)

#### *Bij niet eerder behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van cobicistat met atazanavir bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten werden geëvalueerd in het gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd fase 3-onderzoek GS-US-216-0114 bij niet eerder behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde patiënten met een uitgangswaarde voor de geschatte creatinineklaring van meer dan 70 ml/min (n = 692).

Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor het ontvangen van ofwel atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg eenmaal daags ofwel atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg eenmaal daags, elk toegediend met een vaste basisbehandeling met tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg en emtricitabine 200 mg toegediend als een tablet met een vaste-dosiscombinatie. Randomisatie was gestratificeerd door het screenen van de HIV-1 RNA-spiegel (≤ 100.000 kopieën/ml of > 100.000 kopieën/ml). In beide behandelgroepen werd het percentage virologische respons beoordeeld en virologische respons was gedefinieerd als het bereiken van een niet-detecteerbare virusbelasting (< 50 HIV-1 RNA-kopieën/ml). Van de virussen was bekend dat ze bij aanvang gevoelig waren voor atazanavir, emtricitabine en tenofoviridisoproxilfumaraat.

De uitgangskennmerken en de behandelingsresultaten in week 48 en 144 worden voor onderzoek GS-US-216-0114 weergegeven in respectievelijk tabel 7 en tabel 8.

**Tabel 7: Demografische gegevens en ziektekenmerken in de uitgangssituatie voor nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde volwassen personen in onderzoek GS-US-216-0114**

	Atazanavir + cobicistat <sup>a</sup> (n = 344)	Atazanavir + ritonavir <sup>a</sup> (n = 348)
<b>Demografische gegevens</b>		
Mediane leeftijd, jaar (min-max)	36 (19-62)	37 (19-70)
Geslacht		
Mannen	83,4%	82,5%
Vrouwen	16,6%	17,5%

	<b>Atazanavir + cobicistat<sup>a</sup> (n = 344)</b>	<b>Atazanavir + ritonavir<sup>a</sup> (n = 348)</b>
Etniciteit		
Blank	57,6%	61,8%
Zwart of Afrikaans van oorsprong	18,9%	18,1%
Aziatisch	12,8%	10,6%
Overige	10,8%	9,5%
<b>Ziektekenmerken in de uitgangssituatie</b>		
Mediaan plasma HIV-1 RNA (bereik) log <sub>10</sub> kopieën/ml in de uitgangssituatie	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Percentage personen met virusbelasting > 100.000 kopieën/ml	38,4%	41,1%
Mediane CD4 <sup>+</sup> -celtelling (bereik) in de uitgangssituatie, cellen/mm <sup>3</sup>	348 (1-1.075)	341 (10-1.455)
Percentage personen met CD4 <sup>+</sup> -celtelling ≤ 200 cellen/mm <sup>3</sup>	17,4%	16,4%

<sup>a</sup> Plus basisbehandeling met vaste-dosiscombinatie van emtricitabine 200 mg en tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg

**Tabel 8: Virologisch resultaat van de gerandomiseerde behandeling van onderzoek GS-US-216-0114 in week 48 en 144**

	<b>Week 48<sup>a</sup></b>		<b>Week 144<sup>b</sup></b>	
	<b>Atazanavir + cobicistat<sup>f</sup> (n = 344)</b>	<b>Atazanavir + ritonavir<sup>f</sup> (n = 348)</b>	<b>Atazanavir + cobicistat<sup>f</sup> (n = 344)</b>	<b>Atazanavir + ritonavir<sup>f</sup> (n = 348)</b>
<b>Virologisch succes</b>				
HIV-1 RNA < 50 copies/ml	85%	87%	72%	74%
Verskil in behandelingen	-2,2% (95% BI = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% BI = -8,7%, 4,5%)	
<b>Virologisch falen<sup>c</sup></b>	6%	4%	8%	5%
<b>Geen virologische gegevens in het week 48- of week 144-venster</b>	9%	9%	20%	21%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden <sup>d</sup>	6%	7%	11%	11%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml <sup>e</sup>	3%	2%	8%	10%
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmiddel wordt nog ingenomen	0%	0%	< 1%	< 1%

<sup>a</sup> Het week 48-venster ligt tussen dag 309 en dag 378 (inclusief).

<sup>b</sup> Het week 144-venster ligt tussen dag 967 en dag 1.050 (inclusief).

<sup>c</sup> Dit zijn personen die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48- of week 144-venster; personen die vroegtijdig zijn gestopt vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid; personen die om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid zijn gestopt en op het moment van stoppen een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml hadden.

<sup>d</sup> Dit zijn patiënten die zijn gestopt vanwege een bijwerking of overlijden, op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster.

<sup>e</sup> Dit zijn personen die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid, bijv. het intrekken van de toestemming, loss to follow-up.

<sup>f</sup> Plus basisbehandeling met vaste-dosiscombinatie van emtricitabine 200 mg en tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg

Atazanavir + cobicistat + vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofoviridisoproxilfumaraat was niet-inferieur voor het bereiken van HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml, wanneer werd vergeleken met atazanavir + ritonavir + vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofoviridisoproxilfumaraat.

De veranderingen in CD4<sup>+</sup>-celtellingen tot en met week 48 en 144 van onderzoek GS-US-216-0114 worden weergegeven in tabel 9.

**Tabel 9: Veranderingen in CD4<sup>+</sup>-celtellingen tot en met week 48 en 144 in onderzoek GS-US-216-0114**

	Week 48		Week 144	
	Atazanavir + cobicistat <sup>a</sup> (n = 344)	Atazanavir + ritonavir <sup>a</sup> (n = 348)	Atazanavir + cobicistat <sup>a</sup> (n = 344)	Atazanavir + ritonavir <sup>a</sup> (n = 348)
Gemiddelde stijging in CD4 <sup>+</sup> -T-celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde (cellen/mm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	213	219	310	332

<sup>a</sup> Plus basisbehandeling met vaste-dosiscombinatie van emtricitabine 200 mg en tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg

<sup>b</sup> Ontbrekend = uitgesloten van analyse

In een analyse van personen bij wie de behandeling faalde in onderzoek GS-US-216-0114 tot en met week 144 waren evalueerbare genotypegegevens van gepaarde isolaten bij aanvang en na falende behandeling beschikbaar voor alle 21 gevallen van virologisch falen in de groep met cobicistat. Drie van de 21 patiënten ontwikkelden de met emtricitabine-resistentie geassocieerde M184V-substitutie. Geen enkele persoon ontwikkelde de met tenofovir-resistentie geassocieerde K65R- of K70E-substitutie of een primaire resistentiesubstitutie geassocieerd met proteaseremmers. In de groep met ritonavir waren genotypegegevens beschikbaar voor alle 19 gevallen van virologisch falen. Eén van de 19 patiënten ontwikkelde de met emtricitabine-resistentie geassocieerde M184V-substitutie zonder enige met tenofovir-resistentie geassocieerde substitutie of primaire resistentiesubstitutie geassocieerd met proteaseremmers.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van cobicistat met atazanavir of darunavir werden geëvalueerd in een open-label fase 2/3 onderzoek GS-US-216-0128 bij 21 met HIV-1 geïnfecteerde virologisch onderdrukte pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met een uitgangswaarde voor de geschatte creatinineklaring van  $\geq 90$  ml/min. Patiënten kregen cobicistat 150 mg eenmaal daags met ofwel atazanavir 300 mg eenmaal daags (n = 14) of darunavir 800 mg eenmaal daags (n = 7), elk toegediend met een achtergrondbehandeling met twee NRTI's.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 14 jaar (bereik: 12 tot 17); 62% was man; 38% was Aziatisch, 33% was blank en 19% was negroïde. Bij aanvang hadden 20/21 proefpersonen plasma < 50 HIV-1 RNA-kopieën/ml en 1 proefpersoon had plasma HIV-1 RNA = 50 kopieën/ml.

Bij patiënten die werden behandeld met cobicistat + atazanavir, was de mediane CD4<sup>+</sup>-celtelling en het mediane CD4+% in de uitgangssituatie respectievelijk 770 cellen/mm<sup>3</sup> (bereik: 486 tot 1765) en 33% (bereik: 23% tot 45%). In week 48 handhaafde 93% (13/14) van de patiënten HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml en de mediane verandering in de CD4<sup>+</sup>-celtelling en het CD4+% ten opzichte van de uitgangssituatie was respectievelijk -60 cellen/mm<sup>3</sup> en -0,3%. Bij patiënten die werden behandeld met cobicistat + darunavir, was de mediane CD4<sup>+</sup>-celtelling en het CD4+% in de uitgangssituatie respectievelijk 1117 cellen/mm<sup>3</sup> (bereik: 658 tot 2416) en 45% (bereik: 28% tot 56%). In week 48 handhaafde 86% (6/7) van de patiënten HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml (van 1 proefpersoon ontbraken er gegevens) en de mediane verandering in de CD4<sup>+</sup>-celtelling en het CD4+% was respectievelijk -342 cellen/mm<sup>3</sup> en -6%. Over het geheel genomen kwalificeerden 3 van de 21 patiënten voor resistentie-analyse: 1 patiënt vertoonde geen resistentie in protease of reverse transcriptase en van 2 patiënten ontbraken er gegevens vanwege mislukte assays.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met cobicistat in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van HIV-1-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening van cobicistat met voedsel aan met HIV-1 geïnfekteerde personen werden piekplasmaconcentraties waargenomen 4 uur na toediening voor cobicistat. Na toediening van meerdere doses cobicistat aan met HIV-1 geïnfekteerde personen (n = 68) bedroegen de gemiddelde  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  en  $C_{dal}$  (gemiddelde  $\pm$  SD) bij *steady-state* respectievelijk  $1,2 \pm 0,3$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $10,9 \pm 3,8$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  en  $0,07 \pm 0,07$   $\mu\text{g/ml}$ .

Er werd geen onderzoek naar het effect van voedsel uitgevoerd voor Tybost. In klinische onderzoeken werd cobicistat gelijktijdig met atazanavir of darunavir met voedsel toegediend, in overeenstemming met de Samenvatting van de productkenmerken van deze middelen. Het wordt aanbevolen dat Tybost met voedsel wordt toegediend.

### Distributie

Cobicistat is voor 97-98% gebonden aan humane plasmaproteïnen en de gemiddelde ratio van de geneesmiddelconcentratie in plasma tot die in bloed bedroeg 2.

### Biotransformatie

Cobicistat wordt gemetaboliseerd via CYP3A- (de belangrijkste) en CYP2D6-gemedieerde (de minder belangrijke) oxidatie en ondergaat geen glucuronidatie. Na orale toediening van [ $^{14}\text{C}$ ]-cobicistat bestond 99% van de circulerende radioactiviteit in plasma uit onveranderd cobicistat. Lage concentraties van metabolieten worden waargenomen in urine en feces, deze dragen niet bij aan de remmende werking van cobicistat op CYP3A.

### Eliminatie

Na orale toediening van [ $^{14}\text{C}$ ]-cobicistat werd 86% en 8,2% van de dosis teruggevonden in respectievelijk feces en urine. De mediane terminale plasmahalfwaardetijd van cobicistat na toediening van Tybost bedraagt ca. 3-4 uur.

### Lineariteit/non-lineariteit

Blootstellingen aan cobicistat zijn non-lineair en groter dan evenredig met de dosis over het bereik van 50 mg tot 400 mg, overeenstemmend met een op het mechanisme gebaseerde CYP3A-remmer.

### Ouderen

De farmacokinetiek van cobicistat is niet volledig beoordeeld bij ouderen (65 jaar en ouder).

### Geslacht

Er is voor cobicistat geen klinisch relevant farmacokinetisch verschil met betrekking tot het geslacht vastgesteld.

### Etniciteit

Er zijn voor cobicistat geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen met betrekking tot etniciteit vastgesteld.

### Pediatrische patiënten

Bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar die met cobicistat geboost atazanavir (n = 14) of darunavir (n = 7) kregen toegediend in onderzoek GS-US-216-0128, waren blootstellingen



aan atazanavir en cobicistat ( $AUC_{\tau}$ ,  $C_{\max}$  en  $C_{\text{dal}}$ ) hoger (24% tot 180%) dan bij volwassenen; de toenames werden echter niet als klinisch significant beschouwd omdat de veiligheidsprofielen vergelijkbaar waren bij volwassen en pediatrie patiënten. De gemiddelde darunavir  $C_{\text{dal}}$  was lager (61%) bij de pediatrie patiënten ten opzichte van de volwassenen maar werd niet beschouwd als klinisch significant op basis van verbanden tussen blootstelling en respons. De farmacokinetiek van cobicistat bij pediatrie proefpersonen < 12 jaar oud of < 35 kg is niet vastgesteld.

#### Nierfunctiestoornis

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van cobicistat bij niet met HIV-1 geïnfecteerde personen met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring lager dan 30 ml/min). Er zijn geen betekenisvolle verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van cobicistat tussen personen met een ernstige nierfunctiestoornis en gezonde proefpersonen, wat overeenstemt met een lage renale klaring van cobicistat.

#### Leverfunctiestoornis

Cobicistat wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en geëlimineerd. Er is een onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van cobicistat bij niet met HIV-1 geïnfecteerde personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van cobicistat tussen personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis en gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing van cobicistat noodzakelijk voor patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis. Het effect van een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) op de farmacokinetiek van cobicistat is niet onderzocht.

#### Gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus

De farmacokinetiek van cobicistat is niet volledig beoordeeld bij personen met gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of C-virus.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er werden geen teratogene effecten waargenomen in onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen. Bij ratten traden veranderingen in ossificatie van de wervelkolom en sternebra van foetussen op bij een dosis die significante toxiciteit bij het moederdier produceerde.

*Ex-vivo*-onderzoek bij konijnen en *in-vivo*-onderzoek bij honden wijst erop dat cobicistat een laag potentieel heeft voor QT-verlenging en mogelijk het PR-interval iets kan verlengen en de linksventriculaire functie kan verlagen in gemiddelde concentraties die ten minste 10 maal hoger zijn dan de humane blootstelling bij de aanbevolen dagdosis van 150 mg.

Een langetermijnonderzoek naar de carcinogeniteit van cobicistat bij ratten duidde op tumorigeen potentieel, specifiek voor deze diersoort, dat als niet relevant wordt beschouwd voor de mens. Een langetermijnonderzoek naar de carcinogeniteit bij muizen toonde geen carcinogeen potentieel aan.

De werkzame stof cobicistat is persistent in het milieu.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Siliciumdioxide (E551)  
Croscarmellose-natrium  
Magnesiumstearaat  
Microkristallijne cellulose (E460)

#### Filmomhulling

Zonnegeel FCF (E110)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd) (E1203)  
Talk (E553b)  
Titaniumdioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met 30 filmomhulde tabletten en een silicagel droogmiddel.

Verpakkingen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten of 3 flessen à 30 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/13/872/001

EU/1/13/872/002

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 september 2013

Datum van laatste verlenging: 26 juli 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET OP FLES EN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tybost 150 mg filmomhulde tabletten  
cobicistat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg cobicistat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat zonnegeel FCF (E110), zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten  
90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/13/872/001 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/13/872/002 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tybost [Alleen op de buitenverpakking]

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk. [Alleen buitenverpakking]

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}  
[Alleen buitenverpakking]

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Tybost 150 mg filmomhulde tabletten** cobicistat

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Tybost en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Tybost en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Tybost bevat de werkzame stof cobicistat.

Tybost wordt gebruikt voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1), het virus dat verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids) veroorzaakt. Het wordt gebruikt bij met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 jaar en ouder:

- met een gewicht van ten minste 35 kg (wanneer gelijktijdig toegediend met atazanavir 300 mg) of
- met een gewicht van ten minste 40 kg (wanneer gelijktijdig toegediend met darunavir 800 mg).

Tybost werkt als **versterker** (*'booster'*) van **atazanavir of darunavir** (beide proteaseremmers) om hun effect te verbeteren (zie rubriek 3 van deze bijsluiter).

**Tybost behandelt uw HIV niet rechtstreeks, maar verhoogt de concentraties van atazanavir en darunavir** in het bloed. Het middel doet dit door de snelheid te vertragen waarmee atazanavir en darunavir afgebroken worden, waardoor deze langer in het lichaam aanwezig blijven.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- **U bent allergisch voor één van de stoffen** in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- **U gebruikt geneesmiddelen die een van de volgende stoffen bevatten:**
  - **alfuzosine**, dat wordt gebruikt om een vergrote prostaatkluis te behandelen
  - **amiodaron, kinidine**, die worden gebruikt om een onregelmatige hartslag te corrigeren
  - **dabigatran**, wordt gebruikt om bloedstolsels te voorkomen en te behandelen
  - **carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne**, die worden gebruikt om epileptische aanvallen te voorkomen

- **rifampicine**, dat wordt gebruikt om tuberculose en andere infecties te voorkomen en te behandelen
- **dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine**, die worden gebruikt om migraine te behandelen
- **St. Janskruid** (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie en angst te behandelen
- **lovastatine, simvastatine**, die worden gebruikt om het cholesterolgehalte van uw bloed te verlagen
- **pimozide, lurasidon**, die worden gebruikt om ongewone gedachten of gevoelens te behandelen
- **sildenafil**, dat wordt gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie – een longziekte die het ademen bemoeilijkt – te behandelen
- oraal (via de mond) toegediend **midazolam, triazolam**, die worden gebruikt om u te helpen met slapen en/of om angst te verlichten

→ Als een van deze situaties op u van toepassing is, mag u Tybost niet innemen en moet u onmiddellijk uw arts inlichten.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

U mag Tybost enkel gebruiken onder toezicht van uw arts.

**Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:**

- **Als u een andere proteaseremmer gebruikt.** Tybost, dat wordt ingenomen samen met atazanavir of darunavir, mag niet worden gebruikt met een ander antiviraal geneesmiddel dat een versterker vereist.
- **Neem contact op met uw arts of apotheker als u een nierziekte heeft of heeft gehad, of als onderzoeken problemen met uw nieren aan het licht hebben gebracht.** Uw arts zal zorgvuldig afwegen of u behandeld wordt met Tybost.
- **Neem contact op met uw arts of apotheker als u een ernstige leverziekte heeft of heeft gehad, of als onderzoeken problemen met uw lever aan het licht hebben gebracht.** Uw arts zal zorgvuldig afwegen of u behandeld wordt met Tybost.

→ Als een van deze situaties op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts voordat u Tybost inneemt.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

**Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen** jonger dan 12 jaar, of die minder dan 35 kg (of 40 kg) wegen zoals wordt uitgelegd in rubriek 3 van deze bijsluiter. Het gebruik van Tybost bij kinderen jonger dan 12 jaar of die minder dan 35 kg wegen is nog niet onderzocht.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

**Gebruikt u naast Tybost nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Wisselwerkingen van Tybost met andere stoffen zijn mogelijk. Als gevolg hiervan kan de hoeveelheid Tybost of de hoeveelheid van een ander geneesmiddel in uw bloed worden beïnvloed. Hierdoor kan het zijn dat uw geneesmiddelen minder goed werken. Ook kunnen eventuele bijwerkingen verergeren. In sommige gevallen kan het zijn dat uw arts uw dosis moet aanpassen of de concentraties van het geneesmiddel in uw bloed wil controleren.

### **Bepaalde geneesmiddelen mogen nooit samen met Tybost worden gebruikt**

Deze worden hierboven vermeld onder de titel 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?' - U gebruikt geneesmiddelen die een van de volgende stoffen bevatten'.

### **Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie:**

U mag Tybost niet innemen met andere geneesmiddelen die het volgende bevatten:

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

Neem contact op met uw arts als u het volgende inneemt:

- **een andere proteaseremmer**
- **efavirenz**
- **etravirine**
- **nevirapine**
- **maraviroc**

→ **Neem contact op met uw arts** als u een van deze HIV-geneesmiddelen inneemt.

### **Andere soorten geneesmiddelen:**

- **ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol en fluconazol**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties
- **claritromycine en rifabutine**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties zoals tuberculose
- **dasatinib, nilotinib, vinblastine en vincristine**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van kanker
- **corticosteroiden**, waaronder **betamethason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon**. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van allergieën, astma, darmontstekingsziekten, ontstekingsaandoeningen van de huid, ogen, gewrichten en spieren en andere ontstekingsaandoeningen. Deze geneesmiddelen worden in het algemeen oraal (via de mond) ingenomen, geïnhaleerd, geïnjecteerd of aangebracht op de huid of het oog. Indien geen alternatieven kunnen worden gebruikt, mag gebruik ervan alleen plaatsvinden na medische beoordeling en onder nauwlettende controle op bijwerkingen van corticosteroiden door uw arts
- **metformine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van type 2 diabetes
- **orale of geïmplanteerde hormonale anticonceptiva** die worden gebruikt om zwangerschap te voorkomen
- **amlodipine, digoxine, diltiazem, disopyramide, felodipine, flecaïnide, lidocaïne, metoprolol, mexiletine, nicardipine, nifedipine, propafenon, timolol en verapamil**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hartaandoeningen
- **bosentan**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie
- **apixaban, edoxaban, rivaroxaban en warfarine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om bloedstolsels te voorkomen en te behandelen
- **salmeterol**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van astma
- **atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine en rosuvastatine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om cholesterol te verlagen
- **sildenafil en vardenafil**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van impotentie, en **tadalafil**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van impotentie en pulmonale hypertensie
- **trazodon**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie
- **ciclosporine, sirolimus en tacrolimus**, geneesmiddelen die worden gebruikt om na een transplantatie de immunrespons (natuurlijke afweer) van uw lichaam te regelen
- **buspiron, clorzepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, perfenazine, risperidon, thioridazine, zolpidem**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van zenuwstelselstoornissen
- **colchicine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van jicht
- **clopidogrel**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om het risico op bloedstolsels te verminderen

- **Neem contact op met uw arts** als u een van deze geneesmiddelen gebruikt.
- **Neem contact op met uw arts als u een van deze of andere geneesmiddelen inneemt.** Stop niet met uw behandeling zonder uw arts te raadplegen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.** Zwangere vrouwen mogen Tybost niet gebruiken met atazanavir of darunavir. De concentraties van deze geneesmiddelen in uw bloed kunnen afnemen tijdens de zwangerschap, waardoor ze mogelijk niet meer goed werken.
- **Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met Tybost.** Het is niet bekend of de werkzame stof in dit geneesmiddel kan worden uitgescheiden in de moedermelk.
- Heeft u HIV? Geef dan geen borstvoeding. Het HIV-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook HIV krijgen.
- Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Sommige patiënten hebben duizeligheid gemeld bij het gebruik van Tybost samen met atazanavir of darunavir. Als u hiervan last heeft bij het gebruik van Tybost, ga dan niet rijden en gebruik geen gereedschappen of machines.

### **Tybost bevat zonnegeel FCF (E110)**

**Licht uw arts in als u allergisch bent voor zonnegeel FCF (E110).** Tybost bevat zonnegeel FCF, dat allergische reacties kan veroorzaken.

### **Tybost bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **De aanbevolen dosering voor volwassenen:**

- **Elke dag één tablet, in te nemen via de mond, met voedsel.** Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek deze niet door.
- **Tybost moet met atazanavir (300 mg) of darunavir (800 mg) worden ingenomen.**

## **De aanbevolen dosering voor adolescenten van 12 jaar tot minder dan 18 jaar oud:**

- **Elke dag één tablet, in te nemen via de mond, met voedsel.** Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek deze niet door.
- Wanneer Tybost wordt ingenomen met **atazanavir (300 mg), moeten adolescenten ten minste 35 kg wegen.**
- Wanneer Tybost wordt ingenomen met **darunavir (800 mg), moeten adolescenten ten minste 40 kg wegen.**

**Neem altijd de door uw arts aanbevolen dosis in.** Dit is om ervoor te zorgen dat uw geneesmiddel volledig effectief is. U mag de dosis alleen veranderen wanneer uw arts dat zegt.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis Tybost heeft ingenomen, kunt u een verhoogd risico lopen op bijwerkingen door dit geneesmiddel (zie rubriek 4 van deze bijsluiter).

Raadpleeg onmiddellijk uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles met de tabletten bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Het is belangrijk dat u geen dosis Tybost overslaat.

Als u een dosis heeft overgeslagen en dit ontdekt:

- **binnen 12 uur** na het tijdstip waarop u Tybost gewoonlijk inneemt, moet u de tablet zo spoedig mogelijk innemen. Neem de tablet altijd met voedsel in. Neem de volgende dosis zoals gewoonlijk in combinatie met atazanavir of darunavir in.
- **12 uur of langer** na het tijdstip waarop u Tybost gewoonlijk inneemt, mag u de overgeslagen dosis niet meer innemen. Wacht en neem de volgende dosis, met voedsel, op het normale tijdstip in.

### **Stop niet met het innemen van dit middel**

**Stop niet met het innemen van Tybost zonder met uw arts te overleggen.** Het stoppen met Tybost en atazanavir of darunavir kan het succes van toekomstige door uw arts voorgeschreven behandelingen verminderen.

**Zorg altijd voor voldoende voorraad Tybost, zodat u nooit te weinig heeft.** Als u bijna door uw voorraad Tybost heen bent, vul hem dan aan bij uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bij de behandeling van HIV-infectie is het niet altijd mogelijk te bepalen of sommige van de ongewenste effecten door Tybost worden veroorzaakt of door andere geneesmiddelen die u tegelijkertijd inneemt, of door de HIV-ziekte zelf. De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij gebruik van Tybost samen met atazanavir.

### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

(deze kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden)

- misselijkheid
- gele verkleuring van de huid en/of ogen (*geelzucht*)

### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

(deze kunnen bij hoogstens 1 op de 10 mensen optreden)

- hoge suikerspiegels in het bloed (*hyperglykemie*)
- toegenomen eetlust, verstoorde smaak, droge mond
- hoofdpijn, duizeligheid
- braken, diarree, buikpijn, problemen met de spijsvertering die leiden tot pijn na maaltijden (*dyspepsie*), opgeblazen gevoel, winderigheid (*flatulentie*)
- verhoogde concentraties van de galkleurstof (bilirubine) in het bloed (*hyperbilirubinemie*)
- huiduitslag
- slapeloosheid, ongewone dromen, slaperigheid, vermoeidheid

### **Soms voorkomende bijwerkingen**

(deze kunnen bij hoogstens 1 op de 100 mensen optreden)

- bloed in de urine (*hematurie*)
- eiwit in de urine (*proteinurie*)
- depressieve gevoelens
- jeuk
- spierpijn, zich zwak voelen
- nierstenen
- koorts
- slaapstoornis

### **Het melden van bijwerkingen**

**Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.** U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

Raadpleeg voor meer informatie over de bijwerkingen van atazanavir of darunavir de bijsluiter van deze geneesmiddelen.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

**De werkzame stof in dit middel is cobicistat.** Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg cobicistat.



## **De andere stoffen in dit middel zijn:**

### *Tabletkern*

Croscarmellose-natrium, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose (E460), siliciumdioxide (E551).

### *Filmomhulling*

Zonnegeel FCF (E110), macrogol 3350 (E1521), polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd) (E1203), talk (E553b), titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) (zie rubriek 2 van deze bijsluiter).

## **Hoe ziet Tybost eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Tybost filmomhulde tabletten zijn oranje, ronde, biconvexe (aan twee kanten bolle) tabletten, met aan de ene kant "GSI" gegraveerd en geen opschrift aan de andere kant.

Tybost wordt geleverd in flessen met 30 tabletten (met silicagel in een zakje of busje dat in de fles moet blijven ter bescherming van uw tabletten). Het silicagel droogmiddel bevindt zich in een afzonderlijk zakje of busje en mag niet worden doorgeslikt.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten en dozen met 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.