

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Tybost 150 mg tablett, filmdrasjert

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg kobicistat.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder 59 mikrogram paraoransje (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Oransje, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med en diameter på 10,3 mm som er merket med "GSI" på den ene siden og med glatt overflate på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Tybost er indisert som en farmakokinetisk forsterker av atazanavir 300 mg én gang per dag eller darunavir 800 mg én gang per dag som en del av antiretroviral kombinasjonsterapi for humant immunsviktvirus-1 (HIV-1) hos voksne og ungdom, 12 år og eldre:

- veier minst 35 kg og samtidig administrering med atazanavir eller
- veier minst 40 kg og samtidig administrering med darunavir.

Se pkt. 4.2, 4.4, 5.1 og 5.2.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av hiv-infeksjon.

#### Dosering

Tybost brukes i kombinasjon med atazanavir eller darunavir, se derfor også preparatomtalene for atazanavir og darunavir.

Tybost må tas oralt én gang per dag sammen med mat.

Dosen av Tybost og den samtidig administrerte proteasehemmeren atazanavir eller darunavir, presenteres i tabell 1 og 2.

**Tabell 1: Doseringsregimer hos voksne**

Dose av Tybost	Dose av HIV-1-proteasehemmer
150 mg én gang per dag	Atazanavir 300 mg én gang per dag
	Darunavir 800 mg én gang per dag

**Tabell 2: Doseringsregimer hos ungdom som er 12 år og eldre og veier  $\geq$  35 kg**

Kroppsvekt (kg)	Dose av Tybost	Dose av HIV-1-proteasehemmer
$\geq 40$	150 mg én gang daglig	Atazanavir 300 mg én gang daglig Darunavir 800 mg én gang daglig
35 til $< 40$	150 mg én gang daglig	Atazanavir 300 mg én gang daglig

Dersom pasienten glemmer en dose med Tybost, og det er mindre enn 12 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal pasienten ta Tybost med mat så fort som mulig og fortsette med den normale doseringsplanen i kombinasjon med atazanavir eller darunavir. Dersom en pasient glemmer en dose med Tybost og det er gått mer enn 12 timer, skal pasienten ikke ta den glemte dosen og bare fortsette med den vanlige doseringsplanen.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseanbefaling for pasienter eldre enn 65 år (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering av kobicistat er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert de med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Kobicistat har ikke blitt studert hos pasienter som mottar dialyse, så det kan derfor ikke gis noen anbefaling for disse pasientene.

Kobicistat har vist seg å redusere estimert kreatininclearance på grunn av hemming av tubulær sekresjon av kreatinin. Kobicistat skal ikke igangsettes hos pasienter med kreatininclearance under 70 ml/min hvis et samtidig aminstrert middel (f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofovirdisoproksil eller adefovir) krever dosejustering basert på kreatininclearance. Se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering av kobicistat er nødvendig hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Kobicistat har ikke vært studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Bruk av Tybost anbefales derfor ikke hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av kobicistat som administreres sammen med atazanavir hos barn i alderen 0 til 12 år eller som veier under 35 kg, har ikke blitt fastslått. Sikkerhet og effekt av kobicistat som administreres sammen med darunavir hos barn i alderen 0 til 12 år eller som veier under 40 kg, har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Tybost skal tas oralt én gang per dag, samtidig med mat (se pkt. 5.2). Den filmdrasjerte tablett skal ikke tygges eller knuses.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrasjon er kontraindisert med legemidler som er svært avhengige av CYP3A for clearance og hvor forhøyde plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger. Derfor må aldri Tybost administreres sammen med legemidler som inkluderer, men ikke er begrenset til følgende (se pkt. 4.4 og 4.5):

- alfa-1-adrenoreseptorantagonister: alfuzosin
- antiarytmika: amiodaron, kinidin
- ergotderivater: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin

- HMG-CoA-reduktasehemmere: lovastatin, simvastatin
- nevroleptika/antipsykotika: pimozid, lurasidon
- PDE 5-hemmere: sildenafil for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon
- sedativa/hypnotika: oralt administrert midazolam, triazolam

Samtidig administrering er kontraindisert med legemidler som er sterke indukere av CYP3A på grunn av potensiale for tap av terapeutisk effekt. Derfor må aldri Tybost administreres sammen med legemidler som inkluderer, men ikke er begrenset til følgende (se pkt. 4.4. og 4.5):

- antikonvulsiva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakterielle midler: rifampicin
- naturlegemidler: johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administrering med dabigatraneteksilat, et substrat av P-glykoprotein (P-gp), er kontraindisert (se pkt. 4.5).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Samtidig administrasjon med andre legemidler

Kobicistat er en kraftig mekanismebasert CYP3A-hemmer og et CYP3A-substrat.

Økte plasmakonsentrasjoner av legemidler metabolisert av CYP3A (herunder atazanavir og darunavir) er observert ved samtidig administrering av kobicistat. Høyere plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler kan føre til økte eller forlengede terapeutiske effekter eller bivirkninger. For legemidler som metaboliseres av CYP3A, kan disse høyere plasmakonsentrasjonene potensielt føre til alvorlige og/eller livstruende hendelser (se pkt. 4.3). Samtidig administrasjon av kobicistat og legemidler som har aktiv(e) metabolitt(er) som dannes via CYP3A, kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av disse aktiverte metabolittene, og potensielt føre til tap av terapeutisk effekt.

Samtidig administrering av kobicistat og legemidler som induserer CYP3A, er kontraindisert eller ikke anbefalt (se pkt. 4.3 og 4.5), da reduserte plasmakonsentrasjoner av kobicistat kan resultere i plasmanivåer som ikke er tilstrekkelige til å oppnå adekvat farmakoforsterking av atazanavir eller darunavir.

Samtidig administrering av kobicistat med legemidler som hemmer CYP3A, kan senke clearance av kobicistat, noe som resulterer i økt plasmakonsentrasjon av kobicistat (se pkt. 4.5).

Kobicistat er en svak CYP2D6-hemmer og metaboliseres, i mindre grad, av CYP2D6. Samtidig administrering av kobicistat kan øke plasmakonsentrasjoner av legemidler metabolisert av CYP2D6 (se pkt. 4.3 og 4.5).

Kobicistat hemmer transportørene P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Samtidig administrering av kobicistat til pasienter som mottar legemidler som er substrater av disse transportørene kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler (se pkt. 4.5).

Kobicistat er i motsetning til ritonavir ikke en induker for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. Dersom farmakoforsterkeren endres fra ritonavir til kobicistat, skal det utvises forsiktighet de første to ukene av behandlingen med kobicistat, spesielt hvis dosen av et samtidig administrert legemiddel titreres eller justeres mens ritonavir brukes som en farmakoforsterker (se pkt. 4.5).

##### *Krav til bruk av prevensjon*

Plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol faller etter samtidig administrering av drospirenon/etinyløstradiol med darunavir/kobicistat. Alternative eller ytterligere prevensjonsmidler anbefales når østrogenbaserte prevensjonsmidler administreres sammen med darunavir/kobicistat.

Plasmakonsentrasjonen av drosiprenon øker etter samtidig administrering av drosiprenon/etinyløstradiol med atazanavir/kobicistat eller med darunavir/kobicistat. Hvis drosiprenon/etinyløstradiol administreres samtidig med atazanavir/kobicistat eller darunavir/kobicistat, anbefales klinisk overvåking på grunn av potensialet for hyperkalemi.

Data er ikke tilgjengelige for å gi anbefalinger om bruk av atazanavir/kobicistat eller darunavir/kobicistat sammen med andre orale prevensjonsmidler. Alternative former for prevensjon bør vurderes (se pkt. 4.5).

#### *Samtidig administrering av Tybost og antiretrovirale legemidler*

Tybost skal administreres sammen med enten atazanavir 300 mg én gang per dag eller darunavir 800 mg én gang per dag (se pkt. 4.2). Sikkerhet og effekt har ikke blitt etablert for bruk av kobicistat med enten atazanavir eller darunavir i hvilket som helst doseringsregime. Antivirale effektdata fra randomiserte kontrollerte studier er tilgjengelig for kobicistat-forsterket atazanavir, men ikke for kobicistat-forsterket darunavir (se pkt. 5.1 og 5.2).

Tybost skal ikke brukes som en farmakokinetisk forsterker for noen annen HIV-1-proteasehemmer eller noe annet antiretroviralt legemiddel som krever forsterking, ettersom doseringsanbefalingene for slik samtidig administrering ennå ikke har blitt fastslått og kan føre til utilstrekkelig plasmanivå i antiretrovirale legemidler, som fører til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling (se pkt. 4.2).

Kobicistat som administreres samtidig med atazanavir eller darunavir skal ikke brukes i kombinasjon med noen andre antiretrovirale midler som krever farmakoforsterkning ved hjelp av samtidig administrering med en hemmer av CYP3A4 for å nå ønskede terapeutiske plasmakonsentrasjoner (dvs. en annen proteasehemmer). Doseringsanbefalinger for slike kombinasjoner har ikke blitt fastslått og samtidig administrering kan føre til reduserte plasmakonsentrasjoner for atazanavir, darunavir og/eller det andre antiretrovirale midlet som krever farmakoforsterkning, som fører til tap av antiviral aktivitet og resistensutvikling.

Tybost skal ikke brukes i kombinasjon med andre legemidler som inneholder kobicistat eller med ritonavir, fordi kobicistat og ritonavir har lignende virkning på CYP3A.

#### Effekter på estimert kreatininclearance

Kobicistat har vist seg å redusere estimert kreatininclearance på grunn av hemming av tubulær sekresjon av kreatinin. Denne effekten på serumkreatinin, som fører til en reduksjon av estimert kreatininclearance, må tas med i vurderingen når kobicistat administreres til pasienter der estimert kreatininclearance brukes som veiledning for klinisk håndtering, inkludert justering av dosene til samtidig administrerte legemidler.

Tybost skal ikke igangsettes hos pasienter med kreatininclearance under 70 ml/min hvis en eller flere samtidig administrerte midler krever dosejustering basert på kreatininclearance, (f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisoprosil eller adefovir). Se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2.

Det foreligger for øyeblikket ingen adekvate data for å fastsette om samtidig administrering av tenofoviridisoprosil og kobicistat er forbundet med større risiko for renale bivirkninger sammenlignet med regimer som inkluderer tenofoviridisoprosil uten kobicistat.

#### Leversykdommer

Kobicistat har ikke vært studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Bruk av Tybost anbefales derfor ikke hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

## Graviditet

Behandling med kobicistat og atazanavir eller darunavir under andre og tredje trimester av graviditet har vist seg å gi lavere atazanavir- eller darunavireksponering sammenlignet med postpartum. Kobicistatnivåene reduseres og vil muligens ikke gi tilstrekkelig forsterkning. Den betydelige reduksjonen i atazanavir- eller darunavireksponering kan medføre virologisk svikt og økt risiko for mor-ti-barn-overføring av hiv-infeksjon. Derfor bør ikke behandling med kobicistat og atazanavir eller darunavir initieres under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med kobicistat og atazanavir eller darunavir bør settes på et alternativt regime (se pkt. 4.6). Darunavir gitt med en lav dose ritonavir kan vurderes som et alternativt regime.

## Hjelpestoffer

Tybost inneholder azofargestoffet paraoransje (E110) som kan gi allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Kobicistat er en kraftig mekanismebasert CYP3A-hemmer og er et CYP3A-substrat. Økte plasmakonsentrasjoner av legemidler metabolisert av CYP3A (herunder atazanavir og darunavir) er observert ved samtidig administrering av kobicistat. Samtidig administrasjon av kobicistat og legemidler som har aktiv(e) metabolitt(er) som dannes via CYP3A, kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av disse aktive metabolittene (se pkt. 4.4).

Kobicistat er en svak CYP2D6-hemmer og metaboliseres, i mindre grad, av CYP2D6. Samtidig administrering av kobicistat kan øke plasmakonsentrasjoner av legemidler metabolisert av CYP2D6 (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kobicistat hemmer transportørene P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Samtidig administrering av Tybost med legemidler som er substrater av disse transportørene kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler (se pkt. 4.4).

Kobicistat forventes ikke å hemme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19.

Kobicistat forventes ikke å indusere CYP3A4 eller P-gp (MDR1).

Kobicistat er i motsetning til ritonavir ikke en inducer for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. Dersom farmakoforsterkeren endres fra ritonavir til kobicistat, skal det utvises forsiktighet de første to ukene av behandlingen med Tybost, spesielt hvis dosen av et samtidig administrert legemiddel titreres eller justeres mens ritonavir brukes som en farmakoforsterker (se pkt. 4.4).

## Samtidig bruk er kontraindisert

Legemidler som i stor grad metaboliseres av CYP3A og har høy førstepassasjemetabolisme ser ut til å være de mest utsatte for store økninger i eksponering ved samtidig administrering med kobicistat. Samtidig administrering er kontraindisert for kobicistat med legemidler som dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin, midazolam som administreres oralt, triazolam, amiodaron, kinidin, pimizid, lurasidon, alfuzosin, simvastatin, lovastatin og sildenafil som er svært avhengig av CYP3A for clearance og hvor forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av kobicistat med legemidler som er sterke inducere for CYP3A (for eksempel johannesurt (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin), kan

føre til reduserte plasmakonsentrasjoner av kobicistat og som følge av det, at atazanavir eller darunavir blir forsterket, noe som fører til tap av terapeutisk effekt og mulig resistensutvikling (se pkt. 4.3).

#### Samtidig bruk ikke anbefalt

Samtidig administrering av kobicistat med legemidler som er moderate til svake indukere for CYP3A, kan føre til reduserte plasmakonsentrasjoner av kobicistat og som følge av det, at atazanavir eller darunavir blir forsterket, noe som fører til tap av terapeutisk effekt og mulig resistensutvikling. Noen eksempler kan være, men er ikke begrenset til, etravirin, efavirenz, nevirapin og bosentan (se tabell 3).

Samtidig administrering av kobicistat med legemidler som hemmer CYP3A, kan føre til økt plasmakonsentrasjon av kobicistat. Noen eksempler kan være, men er ikke begrenset til, itraconazol, ketokonazol og vorikonazol (se tabell 3).

Kobicistat som administreres samtidig med atazanavir eller darunavir skal ikke brukes i kombinasjon med noen andre antiretrovirale midler som krever farmakoforsterkning ved hjelp av samtidig administrering med en hemmer av CYP3A4 for å nå ønskede terapeutiske plasmakonsentrasjoner (dvs. en annen proteasehemmer). Doseringsanbefalinger for slike kombinasjoner har ikke blitt fastslått og samtidig administrering kan føre til reduserte plasmakonsentrasjoner for atazanavir, darunavir og/eller det andre antiretrovirale midlet som krever farmakoforsterkning, som fører til tap av antiviral aktivitet og resistensutvikling.

#### Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom kobicistat og legemidler som potensielt administreres samtidig er inkludert i tabell 3 nedenfor (økning er vist ved "↑", reduksjon ved "↓", ingen endring ved "↔"). Disse interaksjonene er basert på enten legemiddelinteraksjonsstudier eller forutsagte interaksjoner som følge av forventet mengde interaksjon og potensialet for alvorlige og/eller livstruende hendelser eller tap av effekt.

Les de respektive preparatomtalene for ytterligere legemiddelinteraksjoner med atazanavir eller darunavir når Tybost brukes.

**Tabell 3: Interaksjoner mellom kobicistat og andre legemidler**

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med kobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
<b>ANTIRETROVIRALE MIDLER</b>		
<b>Nukleoside revers transkriptasehemmere (NRTI-er)</b>		
Tenofovirdisoproksil <sup>1</sup>	Samtidig administrering av tenofovirdisoproksil med kobicistat er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av tenofovir.  Tenofovir: AUC: ↑ 23 % C <sub>max</sub> : ↑ 55 %	Denne økningen anses ikke å være klinisk relevant og gjør det ikke nødvendig å justere dosen av tenofovirdisoproksil.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med kobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
<b>Ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTI-er)</b>		
Efavirenz (600 mg enkeltdose)	<p>Samtidig administrering av efavirenz og kobicistat er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av kobicistat.</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 13 % C<sub>min</sub>: IF</p>	Plasmakonsentrasjonen av atazanavir eller darunavir kan reduseres som en følge av en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av kobicistat, noe som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling. Samtidig administrering er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Etravirin	<p>Interaksjonen er ikke undersøkt.</p> <p>Samtidig administrering av etravirin og kobicistat er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av kobicistat.</p>	Plasmakonsentrasjonen av atazanavir eller darunavir kan reduseres som en følge av en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av kobicistat, noe som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling. Samtidig administrering er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Nevirapin	<p>Interaksjonen er ikke undersøkt.</p> <p>Samtidig administrering av nevirapin og kobicistat er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av kobicistat.</p> <p>Plasmakonsentrasjonen av nevirapin kan øke når det administreres samtidig med kobicistat.</p>	Plasmakonsentrasjonen av atazanavir eller darunavir kan reduseres som en følge av en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av kobicistat, noe som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling. Samtidig administrering er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Rilpivirin	<p>Interaksjonen er ikke undersøkt.</p> <p>Samtidig administrering av rilpivirin og kobicistat er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av rilpivirin.</p> <p>Rilpivirin er ikke forventet å påvirke plasmakonsentrasjonen av kobicistat.</p>	Det er ikke nødvendig å justere dosen av rilpivirin når atazanavir/kobicistat eller darunavir/kobicistat brukes sammen med rilpivirin.
<b>CCR5-antagonister</b>		
Maraviroc	<p>Interaksjonen er ikke undersøkt.</p> <p>Maraviroc er et substrat av CYP3A og dets plasmakonsentrasjon øker når det administreres samtidig med potente CYP3A-hemmere.</p>	Når maraviroc administreres samtidig med Tybost, skal pasienter motta 150 mg maraviroc to ganger per dag. Les preparatomtalen for maraviroc for ytterligere opplysninger.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med kobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
<b>ANTI-INFEKTIVA</b>		
<b>Antifungale midler</b>		
Ketokonazol	<p>Interaksjonen er ikke undersøkt.</p> <p>Konsentrasjonen av ketokonazol og/eller kobicistat kan øke ved samtidig administrering av kobicistat.</p>	<p>Ved administrering av ketokonazol med Tybost skal den maksimale døgndosen av ketokonazol ikke overskride 200 mg per dag.</p> <p>Det må utvises forsiktighet og klinisk overvåkning anbefales ved samtidig administrering.</p>
Itrakonazol Vorikonazol Posakonazol Flukonazol	<p>Konsentrasjonen av itrakonazol, flukonazol og posakonazol kan øke ved samtidig administrering med kobicistat.</p> <p>Konsentrasjonen av vorikonazol kan økes eller reduseres ved samtidig administrering med kobicistat.</p>	<p>Klinisk overvåkning anbefales ved samtidig administrering med Tybost.</p> <p>Ved administrering av kobicistat skal den maksimale døgndosen av itrakonazol ikke overskride 200 mg per dag.</p> <p>Vorikonazol bør ikke brukes med mindre mulige fordeler antas å oppveie for risikoene forbundet med den uforutsigbare effekten på plasmakonsentrasjonene.</p>
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
Rifabutin (150 mg annenhver dag)/elvitegravir (150 mg én gang per dag)/kobicistat (150 mg én gang per dag)	<p>Samtidig administrering av rifabutin, en kraftig CYP3A-induser, kan føre til betydelig redusert plasmakonsentrasjon av kobicistat.</p> <p>Kobicistat: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 66 %</p> <p>Rifabutin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↑ 525 % C<sub>max</sub>: ↑ 384 % C<sub>min</sub>: ↑ 394 %</p>	<p>Samtidig administrering av kobicistat og rifabutin er ikke anbefalt. Hvis kombinasjonen er nødvendig, er den anbefalte dosen rifabutin 150 mg 3 ganger per uke på faste dager (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Det er nødvendig med økt overvåkning av rifabutinassosierte bivirkninger, inkludert nøytropeni og uveitt, på grunn av en forventet økning i desacetyl-rifabutin-eksponeringen. Ytterligere reduksjon av rifabutindosen er ikke undersøkt. Man skal huske på at en dose på 150 mg to ganger per uke ikke nødvendigvis gir optimal eksponering for rifabutin, noe som fører til en risiko for rifabutinresistens og behandlingssvikt.</p>
<b>Makrolidantibiotikum</b>		
Klaritromycin	<p>Interaksjonen er ikke undersøkt.</p> <p>Konsentrasjonen av klaritromycin kan øke ved samtidig administrering med kobicistat.</p>	<p>Konsentrasjonen av klaritromycin kan øke ved samtidig administrering av kobicistat. Alternative antibiotika bør vurderes for samtidig administrering med atazanavir/kobicistat. Les preparatomtalen for atazanavir for doseringsanbefalinger. Når klaritromycin administreres samtidig med darunavir/kobicistat, må du lese preparatomtalen for darunavir for doseringsanbefalinger.</p>

<b>Legemidler inndelt etter terapeutisk område</b>	<b>Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Anbefaling ved samtidig administrering med kobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir</b>
<b>ANTINEOPLASTISKE MIDLER</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Konsentrasjonen av disse legemidlene kan økes ved samtidig administrering med kobicistat.	Konsentrasjonen av disse legemidlene kan økes ved samtidig administrering med Tybost, noe som fører til en mulig økning i bivirkninger som vanligvis er forbundet med disse legemidlene mot kreft.
<b>GLUKOKORTIKOIDER</b>		
<b>Kortikosteroider</b>		
Kortikosteroider som primært metaboliseres av CYP3A (inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon).	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Samtidig bruk med kobicistat kan øke plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene, noe som fører til redusert serumkonsentrasjon av kortisol.	Samtidig bruk av kobicistat og kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A (f.eks. flutikasonpropionat eller andre kortikosteroider til inhalasjon eller nasal administrasjon) kan øke risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon.  Samtidig bruk av kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A er ikke anbefalt med mindre den potensielle nytten for pasienten oppveier risikoen. I slike tilfeller bør pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider. Som et alternativ bør andre kortikosteroider som er mindre avhengig av metabolisme via CYP3A, f.eks. beklometason til inhalasjon eller intranasal administrasjon vurderes, spesielt ved langtidsbruk.  For samtidig bruk av kortikosteroider til kutan administrasjon, følsomme for CYP3A-hemming, se produktinformasjonen til kortikosteroidet vedrørende betingelser eller bruk som øker dets systemiske absorpsjon.
<b>ORALE ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Kobicistat hemmer reversibelt MATE1, og konsentrasjonen av metformin kan øke ved samtidig administrering med kobicistat.	Nøye pasientovervåkning og justering av metformindosen anbefales hos pasienter som tar Tybost.
<b>NARKOTISKE ANALGETIKA</b>		
Metadon	Metadon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av metadon.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med kobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
Buprenorfin/Nalokson	Buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 66 %  Nalokson: AUC: ↓ 28 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering av kobicistat.
<b>ORALE PREVENSJONSMIDLER</b>		
Drospirenon/Etinyløstradiol (3 mg/0,02 mg enkeltdose)/Darunavir (800 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Drospirenon: AUC: ↑ 58 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ikke beregnet  Etinyløstradiol: AUC: ↓ 30 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ikke beregnet	Plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol faller etter samtidig administrering av drospirenon/etinyløstradiol med darunavir/kobicistat. Alternative eller ytterligere prevensjonsmidler anbefales når østrogenbaserte prevensjonsmidler administreres sammen med darunavir/kobicistat.  Plasmakonsentrasjonen av drospirenon øker etter samtidig administrering av drospirenon/etinyløstradiol med darunavir/kobicistat. Hvis drospirenon/etinyløstradiol administreres samtidig med darunavir/kobicistat, anbefales klinisk overvåking på grunn av potensialet for hyperkalemi.
Drospirenon/Etinyløstradiol (3 mg/0,02 mg enkeltdose)/Atazanavir (300 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Drospirenon: AUC: ↑ 130 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ikke beregnet  Etinyløstradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ikke beregnet	Plasmakonsentrasjonen av drospirenon øker etter samtidig administrering av drospirenon/etinyløstradiol med atazanavir/kobicistat. Hvis drospirenon/etinyløstradiol administreres samtidig med atazanavir/kobicistat, anbefales klinisk overvåking på grunn av potensialet for hyperkalemi.
Norgestim/Atazanavir	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Konsentrasjonen av norgestim kan bli påvirket ved samtidig administrering med kobicistat.	Data er ikke tilgjengelige for å gi anbefalinger om bruk av darunavir/kobicistat eller atazanavir/kobicistat sammen med andre orale prevensjonsmidler enn drospirenon/etinyløstradiol.  Alternative former for prevensjon bør vurderes.
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Disopyramid Flekainid Systemisk lidokain Meksiletin Propafenon	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Konsentrasjonen av disse antiarytmiske legemidlene kan øke ved samtidig administrering av kobicistat.	Det må utvises forsiktighet og klinisk overvåking anbefales ved samtidig administrering av disse antiarytmiske legemidlene med Tybost.

<b>Legemidler inndelt etter terapeutisk område</b>	<b>Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Anbefaling ved samtidig administrering med kobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir</b>
Digoksin (0,5 mg enkeltdose)/Kobicistat (150 mg flere doser)	Plasmakonsentrasjonen av digoksin kan øke ved samtidig administrering med kobicistat.  Digoksin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41 % C <sub>min</sub> : IF	Den maksimale konsentrasjonen av digoksin økes ved samtidig administrering med Tybost. Den laveste dosen av digoksin bør foreskrives først. Konsentrasjonen av serumdigoksin skal overvåkes og brukes for titrering av digoksin-dose for å få ønskede kliniske effekter.
<b>ANTIHYPERTENSIVA</b>		
Metoprolol Timolol	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Konsentrasjonen av betablokkere kan øke ved samtidig administrering av kobicistat.	Klinisk overvåkning anbefales, og det kan være nødvendig å redusere dosen når disse betablokkerene administreres samtidig med Tybost.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Konsentrasjonen av kalsiumantagonist kan øke ved samtidig administrering med kobicistat.	Klinisk overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når disse legemidlene administreres samtidig med Tybost.
<b>ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER</b>		
Bosentan	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Samtidig administrering av bosentan med kobicistat kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av kobicistat.	Plasmakonsentrasjonen av atazanavir eller darunavir kan reduseres som en følge av en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av kobicistat, noe som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.  Samtidig administrering er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
<b>ANTIKOAGULANTER</b>		
Dabigatran	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Samtidig administrering med Tybost kan føre til økt plasmakonsentrasjon av dabigatran med lignende virkning som sett med andre sterke P-gp-hemmer.	Samtidig administrering av kobicistat og dabigatran er kontraindisert.
Apiksaban Rivaroksaban Edoksaban	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Samtidig administrering med kobicistat kan føre til økt plasmakonsentrasjon av DOAK, som igjen kan føre til økt blødningsrisiko.	Samtidig administrering av apiksaban, rivaroksaban eller edoksaban og Tybost anbefales ikke.
Warfarin	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Konsentrasjonen av warfarin kan bli påvirket ved samtidig administrering med kobicistat.	Det anbefales at internasjonal normalisert ratio (INR) overvåkes ved samtidig administrering med Tybost.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med kobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
<b>HEMMERE AV BLODPLATEAGGREGASJON</b>		
Klopidogrel	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Samtidig administrering av klopidogrel og kobicistat forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten til klopidogrel, noe som kan redusere den blodplateaggregasjons-hemmende aktiviteten til klopidogrel.	Samtidig administrering av klopidogrel og kobicistat anbefales ikke.
Prasugrel	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Kobicistat forventes ikke å ha en klinisk relevant effekt på plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten til prasugrel.	Det er ikke nødvendig med dosejustering av prasugrel.
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Karbamazepin (200 mg to ganger per dag)/Elvitegravir (150 mg én gang per dag)/Kobicistat (150 mg én gang per dag)	Samtidig administrering av karbamazepin, en kraftig CYP3A-induser, kan føre til betydelig redusert plasmakonsentrasjon av kobicistat.  Kobicistat: AUC: ↓ 84 % C <sub>max</sub> : ↓ 72 % C <sub>min</sub> : ↓ 90 %  Karbamazepin: AUC: ↑ 43 % C <sub>max</sub> : ↑ 40 % C <sub>min</sub> : ↑ 51 %  Karbamazepin-10,11-epoxid: AUC: ↓ 35 % C <sub>max</sub> : ↓ 27 % C <sub>min</sub> : ↓ 41 %	Karbamazepin, en kraftig CYP3A-induser, reduserer plasmakonsentrasjonen av kobicistat, og av atazanavir eller darunavir, noe som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling. Samtidig administrering av kobicistat med karbamazepin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<b>INHALERT BETAAGONIST</b>		
Salmeterol	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Samtidig administrering av salmeterol med kobicistat kan føre til økt plasmakonsentrasjon av salmeterol.	Økt plasmakonsentrasjon av salmeterol er forbundet med potensielt alvorlige og/eller livstruende reaksjoner.  Samtidig administrering av salmeterol og Tybost er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med kobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
<b>HMG Co-A REDUKTASEHEMMERE</b>		
Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Plasmakonsentrasjonen av HMG Co-A-reduktasehemmere kan øke ved samtidig administrering med kobicistat.	Plasmakonsentrasjonen av pitavastatin, fluvastatin eller pravastatin forventes å øke ved samtidig administrering med atazanavir/kobicistat eller darunavir/kobicistat.  Det skal utvises forsiktighet ved samtidig administrering av kobicistat og pitavastatin.  Les preparatomtalen for atazanavir eller darunavir for ytterligere informasjon om bruk i kombinasjon med disse legemidlene.
Rosuvastatin (10 mg enkeltdose)/Atazanavir (300 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 242 % C <sub>max</sub> : ↑ 958 % C <sub>min</sub> : ikke beregnet  Kobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Plasmakonsentrasjonen av rosuvastatin øker ved samtidig administrering med atazanavir/kobicistat.  Når samtidig administrering er nødvendig må ikke 10 mg rosuvastatin daglig overskrides, og klinisk overvåking av sikkerhet (f.eks. myopati) anbefales.
Rosuvastatin (10 mg enkeltdose)/Darunavir (800 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 93 % C <sub>max</sub> : ↑ 277 % C <sub>min</sub> : ikke beregnet  Kobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Plasmakonsentrasjonen av rosuvastatin øker ved samtidig administrering med darunavir/kobicistat.  Det anbefales å starte med den lavest anbefalte dosen av rosuvastatin og titrere basert på klinisk respons under overvåking av sikkerhet (f.eks. myopati).
Atorvastatin (10 mg enkeltdose)/Atazanavir (300 mg)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Atorvastatin AUC: ↑ 822 % C <sub>max</sub> : ↑ 1785 % C <sub>min</sub> : ikke beregnet  Kobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Plasmakonsentrasjonen av atorvastatin øker ved samtidig administrering med atazanavir/kobicistat.  Samtidig administrering anbefales ikke.

<b>Legemidler inndelt etter terapeutisk område</b>	<b>Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Anbefaling ved samtidig administrering med kobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir</b>
Atorvastatin (10 mg enkeltdose)/Darunavir (800 mg)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Atorvastatin AUC: ↑ 290 % C <sub>max</sub> : ↑ 319 % C <sub>min</sub> : ikke beregnet  Kobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Plasmakonsentrasjonen av atorvastatin øker ved samtidig administrering med darunavir/kobicistat.  Når samtidig administrering er nødvendig, anbefales det å starte med en atorvastatindose på 10 mg og titrere basert på klinisk respons under overvåking av sikkerhet (f.eks. myopati).
<b>HEMMERE AV FOSFODIESTERASE TYPE 5 (PDE 5)</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaksjonen er ikke undersøkt.  PDE-5-hemmere metaboliseres hovedsakelig av CYP3A. Samtidig administrering av kobicistat kan føre til økt plasmakonsentrasjon av sildenafil, tadalafil og vardenafil, noe som kan føre til bivirkninger forbundet med PDE 5-hemmere.	Samtidig administrering av Tybost med sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).  Det skal utvises forsiktighet, inkludert en vurdering av om dosen skal reduseres, ved samtidig administrering av Tybost med tadalafil for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon.  Ved behandling av erektil dysfunksjon anbefales det at en enkeltdose av sildenafil på ikke mer enn 25 mg i løpet av 48 timer, ikke mer enn 2,5 mg vardenafil i løpet av 72 timer eller ikke mer enn 10 mg tadalafil i løpet av 72 timer administreres samtidig med Tybost.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er)</b>		
Trazodon	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Plasmakonsentrasjonen av trazodon kan øke ved samtidig administrering med kobicistat.	Dosetitrering kan være nødvendig for de fleste legemidler i SSRI-klassen ved samtidig administrering med Tybost.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciklosporin Sirolimus Tacrolimus	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Konsentrasjonen av disse immunsuppressiva kan øke ved samtidig administrering med kobicistat.	Terapeutisk overvåking anbefales ved samtidig administrering med Tybost.
<b>NEVROLEPTIKA</b>		
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Samtidig administrering av nevroleptika med kobicistat kan føre til økt plasmakonsentrasjon av nevroleptika.	Vurder å redusere dosen av nevroleptikumet ved samtidig administrering med Tybost når det gjelder disse nevroleptika.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med kobicistat 150 mg og atazanavir eller darunavir
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Konsentrasjonen av disse sedativa/hypnotika kan øke ved samtidig administrering med kobicistat.	En reduksjon av dosen kan være nødvendig med disse sedativa/hypnotika og overvåkning av konsentrasjonen anbefales.
<b>GIKTMIDLER</b>		
Kolkisin	Interaksjonen er ikke undersøkt.  Plasmakonsentrasjonen av kolkisin kan øke ved samtidig administrering med kobicistat.	Det kan være nødvendig å redusere kolkisindosen. Kobicistat skal ikke administreres samtidig med kolkisin til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

IF = ikke fastslått

DOAK = direkte oral antikoagulant

<sup>1</sup> Studien ble utført med tenofovirdisoproksilfumarat

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde kliniske data på bruk av kobicistat hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av kobicistat med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Behandling med kobicistat og atazanavir eller darunavir under graviditet medfører lavere atazanavir- eller darunavireksponering, noe som kan assosieres med økt risiko for virologisk svikt og økt risiko for mor-til-barn-overføring av hiv-infeksjon. Behandling med kobicistat og atazanavir eller darunavir bør ikke initieres under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med kobicistat og atazanavir eller darunavir bør settes på et alternativt regime (se pkt. 4.4).

### Amming

Det er ukjent om kobicistat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av kobicistat/metabolitter i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Derfor skal Tybost ikke brukes ved amming.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

### Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av kobicistat på fertiliteten til mennesker. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av kobicistat med hensyn til fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tybost har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter må imidlertid informeres om at svimmelhet er rapportert under behandling med regimer som inneholder kobicistat.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene for kobicistat-forsterket atazanavir samsvarte med sikkerhetsprofilen til ritonavir-forsterket atazanavir. De hyppigst rapporterte bivirkningene for kobicistat-forsterket atazanavir var forbundet med forhøyede bilirubinnivåer (se tabell 4).

### Tabulert oppsummering av bivirkninger

Sikkerheten til kobicistat er basert på 144-ukers data fra en randomisert, aktivt kontrollert fase 3-studie (GS-US-216-0114) der 692 behandlingsnaive pasienter mottok minst én dose med kobicistat-forsterket atazanavir (n = 344) eller ritonavir-forsterket atazanavir (n = 348) administrert med kombinasjon av emtricitabin og tenofoviridisoproksilfumarat i fast dose. Av disse 692 pasientene mottok henholdsvis 613 (300 atazanavir/kobicistat og 313 atazanavir/ritonavir) og 496 (250 atazanavir/kobicistat og 246 atazanavir/ritonavir) minst 48 og 144 uker med behandling.

Bivirkninger av kobicistat-forsterket atazanavir i løpet av 144 uker med klinisk studieerfaring fra studie GS-US-216-0114, er oppført i tabell 4 nedenfor, etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.).

**Tabell 4: Tabulert oppsummering av bivirkninger forbundet med kobicistat-forsterket atazanavir basert på erfaring i 144 uker fra fase 3-studien GS-US-216-0114**

Frekvens	Bivirkning
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	
Vanlige:	hyperglykemi, økt appetitt
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	
Vanlige:	insomnia, unormale drømmer
Mindre vanlige:	depresjon, søvnproblemer
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Vanlige:	hodepine, svimmelhet, somnolens, dysgeusi
<i>Øyesykdommer:</i>	
Svært vanlige:	okulær ikterus
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	kvalme
Vanlige:	oppkast, diaré, dyspepsi, abdominale smerter, abdominal distensjon, flatulens, munntørrehet
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	
Svært vanlige:	gulsott
Vanlige:	hyperbilirubinemi
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Vanlige:	utslett
Mindre vanlige:	pruritus
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Mindre vanlige:	myalgi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	
Mindre vanlige:	nefrolithiasis, hematuri, proteinuri
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Vanlige:	fatigue
Mindre vanlige:	pyreksi, asteni

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Kobicistat er påvist å senke estimert kreatininclearance på grunn av en hemming av tubulær sekresjon av kreatinin. En økning fra baseline i serumkreatinin utelukkende på grunn av kobicistats hemmende effekt overskrider vanligvis ikke 0,4 mg/dl.

I studien GS-US-216-0114 forekom det reduksjoner i estimert kreatininclearance tidlig i behandling med kobicistat, som deretter stabiliserte seg. Den gjennomsnittlige ( $\pm$  SD) endringen i estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) med Cockcroft-Gault-metoden etter 144 uker med behandling var  $-15,1 \pm 16,5$  ml/min i gruppen med kobicistat-forsterket atazanavir pluss kombinasjon av emtricitabin og tenofoviridisoproksilfumarat i fast dose og  $-8,0 \pm 16,8$  ml/min i gruppen med ritonavir-forsterket atazanavir pluss kombinasjon av emtricitabin og tenofoviridisoproksilfumarat i fast dose.

### *Effekt på leveren*

I studien GS-US-216-0114, var hyperbilirubinemi ( $> 1 \times$  ULN) vanlig: 97,7 % i gruppen med kobicistat-forsterket atazanavir pluss kombinasjon av emtricitabin og tenofoviridisoproksilfumarat i fast dose og 97,4 % i gruppen med ritonavir-forsterket atazanavir pluss kombinasjon av emtricitabin og tenofoviridisoproksilfumarat i fast dose gjennom 144 uker med behandling. En høyere prosentandel av forsøkspersonene i gruppen med kobicistat-forsterker hadde imidlertid en økning i total bilirubin  $> 2 \times$  ULN i forhold til de i gruppen med ritonavir-forsterker (88,0 % vs. 80,9 %). Andelen avbrutte behandlinger med studiemedikamentet på grunn av bilirubin-relaterte bivirkninger var lav og identisk for begge gruppene (4,9 % i gruppen med kobicistat-forsterker og 4,0 % i gruppen med ritonavir-forsterker). Det ble registrert en økning på  $> 3 \times$  ULN i alanin-aminotransferase eller aspartat-aminotransferase hos 12,8 % av pasientene i gruppen med kobicistat-forsterker og 9,0 % i gruppen med ritonavir-forsterker.

## Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til kobicistat ble evaluert hos 21 HIV-1-infiserte virologisk suppresserte pediatriske pasienter fra 12 til  $< 18$  år i 48 uker i en åpen klinisk studie (GS-US-216-0128) av kobicistat-forsterket atazanavir (n = 14) eller darunavir (n = 7) pluss to NRTI-er. I denne studien var sikkerhetsprofilen til kobicistat den samme som hos voksne.

## Andre spesielle populasjoner

### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Sikkerheten til Tybost hos 73 HIV-1-infiserte behandlingserfarne pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR med Cockcroft-Gault-metoden 50–89 ml/min) som byttet farmakokinetisk forsterker fra ritonavir til kobicistat, ble evaluert i en åpen klinisk studie (GS-US-236-0118) av kobicistat-forsterket atazanavir eller darunavir pluss to NRTI-er. Ved uke 96 var den gjennomsnittlige endringen i serumkreatinin  $0,07 \pm 0,15$  mg/dl og den gjennomsnittlige endringen i eGFR med Cockcroft-Gault-metoden var  $-6,2 \pm 9,07$  ml/min. Effekten av kobicistat på serumkreatinin og eGFR hos pasienter som byttet fra ritonavir til kobicistat i studie GS-US-236-0118 var forenlig med effekten hos behandlingsnaive pasienter i studien GS-US-216-0114.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8). Behandling av overdose med kobicistat består av generelle støttende tiltak inkludert overvåking av livstegn samt observasjon av pasientens kliniske status.

Det er ingen spesifikk antidot for overdose med kobicistat. Ettersom kobicistat er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at det fjernes i større grad med hemodialyse eller peritoneal dialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Kobicistat er en selektiv, mekanismebasert hemmer av cytokrom P450-underfamilien CYP3A. Hemming av CYP3A-mediert metabolisme forårsaket av kobicistat øker den systemiske eksponeringen for CYP3A-substrater (som atazanavir eller darunavir) som har begrenset oral biotilgjengelighet og kort halveringstid på grunn av en CYP3A-avhengig metabolisme.

Effekten av kobicistat på atazanavirs farmakokinetikk ble demonstrert i den farmakokinetiske understudien (n = 48) av fase 3-studien GS-US-216-0114 der HIV-1-infiserte pasienter mottok atazanavir 300 mg + kobicistat 150 mg eller atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg, begge sammen med kombinasjon av emtricitabin og tenofoviridisoproksilfumarat i fast dose. Steady state farmakokinetiske parametre for atazanavir var sammenlignbare når det ble forsterket med kobicistat *kontra* ritonavir (se tabell 5).

**Tabell 5: Farmakokinetiske parametre [gjennomsnitt ± SD (%CV)] for atazanavir i den farmakokinetiske understudien av fase 3-studie GS-US-216-0114**

Farmakokinetiske parametre for atazanavir	Atazanavir + kobicistat <sup>a</sup> (n = 22)	Atazanavir + ritonavir <sup>a</sup> (n = 26)
AUC <sub>tau</sub> (µg•t/ml)	46,13 ± 26,18 (56,8)	47,59 ± 24,39 (51,2)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	3,91 ± 1,94 (49,6)	4,76 ± 1,94 (40,8)
C <sub>tau</sub> (µg/ml)	0,80 ± 0,72 (90,3)	0,85 ± 0,72 (84,7)

<sup>a</sup> Pluss bakgrunnsregimet av kombinasjon av emtricitabin 200 mg og tenofoviridisoproksilfumarat 300 mg i fast dose

Den farmakokinetiske forsterkningseffekten som kobicistat har på darunavir, ble undersøkt i en klinisk fase 1-studie GS-US-216-0115 med 31 friske forsøkspersoner som fikk administrert darunavir 800 mg i kombinasjon med kobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg, alle én gang per dag i 10 dager. Steady state farmakokinetiske parametre for darunavir var sammenlignbare når det ble forsterket med kobicistat *kontra* ritonavir (se tabell 6).

**Tabell 6: Farmakokinetiske parametre [gjennomsnitt ± SD (%CV)] for darunavir 800 mg samtidig administrert med kobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg én gang per dag**

Farmakokinetiske parametre for darunavir	Darunavir 800 mg + kobicistat 150 mg én gang per dag (n = 31)	Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg én gang per dag (n = 31)
AUC <sub>tau</sub> (µg•t/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)

### Antiviral aktivitet *in vitro*

Kobicistat har ingen påvisbar antiviral aktivitet mot HIV-1, HBV eller HCV, og motvirker ikke den antivirale effekten til HIV-hemmere.

### Klinisk erfaring

Antivirale effektdata fra randomiserte kontrollerte studier er tilgjengelig for kobicistat-forsterket atazanavir, men ikke for kobicistat-forsterket darunavir (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Hos behandlingsnaive HIV-1-infiserte pasienter*

Sikkerheten og effekten til kobicistat med atazanavir hos HIV-1-infiserte pasienter ble evaluert i den randomiserte, dobbeltblinde, aktivt kontrollerte fase 3-studien GS-US-216-0114 hos HIV-1-infiserte pasienter med baselineestimert kreatininclearance over 70 ml/min som var behandlingsnaive (n = 692).

Pasienter ble randomisert i et 1:1-forhold for å motta enten atazanavir 300 mg + kobicistat 150 mg én gang per dag, eller atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg én gang per dag, begge administrert med et fast bakgrunnsregime som inneholdt tenofoviridisoprosilfumarat 300 mg og emtricitabin 200 mg administrert som en kombinasjonstablett med fast dose. Randomiseringen ble stratifisert etter HIV-1 RNA-nivå ved screening ( $\leq 100\,000$  kopier/ml eller  $> 100\,000$  kopier/ml). Virologisk responsandel ble evaluert i begge behandlingsarmer, og virologisk respons ble definert som oppnåelse av upåvisbar viral belastning ( $< 50$  HIV-1 RNA-kopier/ml). Viruset var kjent som følsomt for atazanavir, emtricitabin og tenofoviridisoprosilfumarat ved baseline.

Baselineparametre og behandlingsutfall ved uke 48 og 144 for studie GS-US-216-0114 er presentert i henholdsvis tabell 7 og 8.

**Tabell 7: Demografiske og sykdomsparametre ved baseline hos antiretroviralt behandlingsnaive HIV-1-infiserte voksne pasienter i studie GS-US-216-0114**

	<b>Atazanavir + kobicistat<sup>a</sup></b> <b>(n = 344)</b>	<b>Atazanavir + ritonavir<sup>a</sup></b> <b>(n = 348)</b>
<b>Demografiske parametre</b>		
Median alder, år (min-maks)	36 (19–62)	37 (19–70)
Kjønn		
Mann	83,4 %	82,5 %
Kvinne	16,6 %	17,5 %
Etnisk tilhørighet		
Hvit	57,6 %	61,8 %
Svart eller afrikansk herkomst	18,9 %	18,1 %
Asiat	12,8 %	10,6 %
Annet	10,8 %	9,5 %
<b>Sykdomsparametre ved baseline</b>		
Median baseline plasma HIV-1 RNA (område) log <sub>10</sub> kopier/ml	4,78 (3,22–6,43)	4,84 (3,21–6,44)
Prosentandel pasienter med viral belastning > 100 000 kopier/ml	38,4 %	41,1 %
Median baseline CD4+ celleantall (område), celler/mm <sup>3</sup>	348 (1–1,075)	341 (10–1,455)
Prosentandel pasienter med CD4+ celleantall $\leq 200$ celler/mm <sup>3</sup>	17,4 %	16,4 %

<sup>a</sup> Pluss bakgrunnsregimet av kombinasjon av emtricitabin 200 mg og tenofoviridisoprosilfumarat 300 mg i fast dose

**Tabell 8: Virologiske resultater av randomisert behandling i studie GS-US-216-0114 ved uke 48 og 144**

	Uke 48 <sup>a</sup>		Uke 144 <sup>b</sup>	
	Atazanavir + kobicistat <sup>f</sup> (n = 344)	Atazanavir + ritonavir <sup>f</sup> (n = 348)	Atazanavir + kobicistat <sup>f</sup> (n = 344)	Atazanavir + ritonavir <sup>f</sup> (n = 348)
<b>Virologisk effekt</b>				
HIV-1 RNA < 50 kopier/ml	85 %	87 %	72 %	74 %
Behandlingsforskjell	-2,2 % (95 % KI = -7,4 %, 3,0 %)		-2,1 % (95 % KI = -8,7 %, 4,5 %)	
<b>Virologisk svikt<sup>c</sup></b>	6 %	4 %	8 %	5 %
<b>Ingen virologiske data i uke 48- eller 144-vinduet</b>	9 %	9 %	20 %	21 %
Seponert studielegemiddel pga. bivirkninger eller død <sup>d</sup>	6 %	7 %	11 %	11 %
Seponert studielegemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige HIV-1 RNA < 50 kopier/ml <sup>e</sup>	3 %	2 %	8 %	10 %
Manglende data i løpet av vindu, men tar studielegemiddel	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %

<sup>a</sup> Uke 48-vinduet er mellom dag 309 og 378 (inklusive).

<sup>b</sup> Uke 144-vinduet er mellom dag 967 og 1,050 (inklusive).

<sup>c</sup> Inkluderer pasienter som hadde  $\geq 50$  kopier/ml i uke 48- eller 144-vinduet, pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt, pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt og som på tidspunktet for seponering hadde en viral belastning på  $\geq 50$  kopier/ml.

<sup>d</sup> Inkluderer pasienter som seponerte pga. bivirkninger eller død på ethvert tidspunkt fra dag 1 gjennom hele tidsvinduet, hvis dette førte til ingen virologiske data om behandling i løpet av det spesifiserte vinduet.

<sup>e</sup> Inkluderer pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt, f.eks. tilbaketrukket samtykke, uteblitt fra oppfølging.

<sup>f</sup> Pluss bakgrunnsregimet av kombinasjon av emtricitabin 200 mg og tenofoviridisoproksilfumarat 300 mg i fast dose.

Atazanavir + kobicistat + kombinasjon av emtricitabin og tenofoviridisoproksilfumarat i fast dose oppfylte ikke-inferioritetskriteriet ved å oppnå HIV-1 RNA < 50 kopier/ml sammenlignet med atazanavir + ritonavir + kombinasjon av emtricitabin og tenofoviridisoproksilfumarat i fast dose.

Endringer i CD4+-celleantall gjennom uke 48 og 144 i studie GS-US-216-0114 presenteres i tabell 9.

**Tabell 9: Endringer i CD4+-celleantall gjennom uke 48 og 144 i studie GS-US-216-0114**

	Uke 48		Uke 144	
	Atazanavir + kobicistat <sup>a</sup> (n = 344)	Atazanavir + ritonavir <sup>a</sup> (n = 348)	Atazanavir + kobicistat <sup>a</sup> (n = 344)	Atazanavir + ritonavir <sup>a</sup> (n = 348)
Gjennomsnittlig økning i CD4+ T-celleantall fra baseline (celler/mm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	213	219	310	332

<sup>a</sup> Pluss bakgrunnsregimet av kombinasjon av emtricitabin 200 mg og tenofoviridisoproksilfumarat 300 mg i fast dose

<sup>b</sup> Mangler = utelukket analyse

I en analyse av pasienter med behandlingssvikt i studie GS-US-216-0114 gjennom uke 144, var evaluerbare genotypiske data fra parede baseline- og behandlingssviktisolater tilgjengelige for alle 21 tilfeller med virologisk svikt i kobicistatgruppen. Blant de 21 pasientene utviklet 3 den emtricitabinassosierte resistenssubstitusjonen M184V. Ingen pasienter utviklet den tenofovirassosierte resistenssubstitusjonen K65R eller K70E eller noen primær resistenssubstitusjon assosiert med proteasehemmere. I ritonavirgruppen var genotypisk data tilgjengelig for alle 19 tilfeller med virologisk svikt. Blant de 19 pasientene utviklet 1 den emtricitabinassosierte resistenssubstitusjonen

M184V uten tenofovirassosiert resistenssubstitusjon eller primær resistenssubstitusjon assosiert med proteasehemmere.

### Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten til kobicistat med atazanavir eller darunavir ble evaluert i den åpne fase 2/3-studien GS-US-216-0128 hos 21 HIV-1-infiserte virologisk suppresserte pediatriske pasienter fra 12 til < 18 år med baselineestimert kreatininclearance  $\geq 90$  ml/min. Pasientene fikk kobicistat 150 mg én gang daglig med enten atazanavir 300 mg én gang daglig (n = 14) eller darunavir 800 mg én gang daglig (n = 7), begge administrert med et fast bakgrunnsregime som inneholdt to NRTI-er.

Gjennomsnittlig alder hos pasientene var 14 år (område: 12 til 17); 62 % var menn; 38 % var asiatiske, 33 % var hvite og 19 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse. Ved baseline hadde 20/21 forsøkspersoner plasma HIV-1 RNA < 50 kopier/ml, og 1 forsøksperson hadde plasma HIV-1 RNA = 50 kopier/ml.

Hos pasienter som ble behandlet med kobicistat + atazanavir var median baseline CD4+ celleantall og CD4+ % henholdsvis 770 celler/mm<sup>3</sup> (område: 486 til 1765) og 33 % (område: 23 % til 45 %). I uke 48 hadde 93 % (13/14) av pasientene fortsatt HIV-1 RNA < 50 kopier/ml, og median endring fra baseline i CD4+ celleantall og CD4+ % var henholdsvis -60 celler/mm<sup>3</sup> og -0,3 %. Hos pasienter som ble behandlet med kobicistat + darunavir var median baseline CD4+ celleantall og CD4+ % henholdsvis 1117 celler/mm<sup>3</sup> (område: 658 til 2416) og 45 % (område: 28 % til 56 %). I uke 48 hadde 86 % (6/7) av pasientene fortsatt HIV-1 RNA < 50 kopier/ml (1 forsøksperson manglet data), og median endring fra baseline i CD4+ celleantall og CD4+ % var henholdsvis -342 celler/mm<sup>3</sup> og -6 %. Samlet sett kvalifiserte 3 av 21 pasienter for resistensanalyse: 1 pasient viste ingen resistens i protease eller revers transkriptase, og 2 hadde manglende data på grunn av prøvefeil.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med kobicistat i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved HIV-1-infeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Etter oral administrering av kobicistat sammen med mat hos HIV-1-infiserte pasienter ble maksimale plasmakonsentrasjoner observert 4 timer etter dosen av kobicistat. Gjennomsnittlig steady state  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  og  $C_{trough}$  (gjennomsnitt  $\pm$  SD) etter gjentatte doser med kobicistat hos HIV-1-infiserte pasienter (n = 68) var henholdsvis  $1,2 \pm 0,3$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $10,9 \pm 3,8$   $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$  og  $0,07 \pm 0,07$   $\mu\text{g/ml}$ .

Det ble ikke utført noen mateffektstudie for Tybost. I kliniske studier ble kobicistat administrert samtidig med atazanavir eller darunavir sammen med mat i henhold til preparatomtalen for disse midlene. Det anbefales at Tybost administreres sammen med mat.

### Distribusjon

Kobicistat er 97–98 % bundet til humane plasmaproteiner, og gjennomsnittlig forhold mellom legemiddelkonsentrasjonen i plasma og blod var 2.

### Biotransformasjon

Kobicistat metaboliseres ved CYP3A- (hovedsakelig)- og CYP2D6 (i mindre grad)-mediert oksidering og gjennomgår ikke glukuronidering. Etter peroral administrering av [<sup>14</sup>C]kobicistat, kunne 99 % av sirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uendret kobicistat. Små mengder av metabolitter er observert i urin og avføring og bidrar ikke til kobicistats CYP3A-hemmingsaktivitet.

### Eliminasjon

Etter oral administrering av [<sup>14</sup>C]kobicistat ble 86 % og 8,2 % av dosen gjenfunnet i henholdsvis feces og urin. Median terminal plasmahalveringstid for kobicistat etter administrering av Tybost er omtrent 3–4 timer.

### Linearitet/ikke-linearitet

Eksposeringer av kobicistat er ikke-lineære og høyere enn doseproporsjonal over området 50 mg til 400 mg, i overensstemmelse med en mekanismebasert CYP3A-hemmer.

### Eldre

Farmakokinetikken til kobicistat er ikke fullstendig evaluert hos eldre (65 år og eldre).

### Kjønn

Ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller på grunn av kjønn er identifisert for kobicistat.

### Etnisk tilhørighet

Ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller på grunn av etnisk tilhørighet er identifisert for kobicistat.

### Pediatrik populasjon

Hos pediatrike pasienter fra 12 til < 18 år som fikk kobicistat-forsterket atazanavir (n = 14) eller darunavir (n = 7) i studie GS-US-216-0128, var eksponeringen for atazanavir og kobicistat (AUC<sub>tau</sub>, C<sub>max</sub>, og C<sub>trough</sub>) høyere (24 % til 180 %) enn hos voksne. Økningene ble imidlertid ikke ansett for å være klinisk signifikante siden sikkerhetsprofilene var de samme for både voksne og pediatrike pasienter. Gjennomsnittlig darunavir C<sub>trough</sub> var lavere (61 %) hos de pediatrike pasientene enn hos voksne, men dette ble ikke ansett for å være klinisk signifikant ut fra eksponering/respons-forholdet. Farmakokinetikken til kobicistat hos pediatrike forsøkspersoner < 12 år eller < 35 kg er ikke fastslått.

### Nedsatt nyrefunksjon

En studie av farmakokinetikken til kobicistat ble utført med ikke-HIV-1-infiserte pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance under 30 ml/min.). Det ble ikke observert noen relevante forskjeller i farmakokinetikken til kobicistat mellom pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og friske forsøkspersoner, noe som er i overensstemmelse med lav nyreclearance for kobicistat.

### Nedsatt leverfunksjon

Kobicistat metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. En studie av farmakokinetikken til kobicistat ble utført med ikke-HIV-1-infiserte pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B). Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til kobicistat mellom pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og friske forsøkspersoner. Det er ikke nødvendig å justere dosen av kobicistat hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) på farmakokinetikken til kobicistat er ikke studert.

### Samtidig hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon

Farmakokinetikken til kobicistat er ikke fullstendig evaluert hos pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Ingen teratogene effekter ble observert i studier av utviklingstoksisitet på rotter og kaniner. Det forekom ossifiseringsforandringer i ryggraden og brystbenet til foster hos rotter ved en dose som produserte betraktelig toksisitet hos moren.

*Ex vivo*-studier på kaniner og *in vivo*-studier på hunder antyder at kobicistat har et lavt potensiale for QT-forlengelse, og i liten grad kan forlenge PR-intervallet og redusere venstre ventrikkelfunksjon ved gjennomsnittlige konsentrasjoner som er minst 10 ganger høyere enn den humane eksponeringen ved den anbefalte døgndosen på 150 mg.

En langvarig studie av kobicistats karsinogenitet på rotter avdekket et karsinogent potensiale spesifikt for denne arten som anses å ikke være relevant for mennesker. En langvarig studie av karsinogenitet på mus viste ikke noe karsinogent potensiale.

Virkestoffet kobicistat forblir i miljøet.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

#### Tablettkjerne

Silikondioksid (E551)  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)

#### Filmdrasjering

Paraoransje (E110)  
Makrogol 3350 (E1521)  
Polyvinylalkohol (delvis hydrolysert) (E1203)  
Talkum (E553b)  
Titandioksid (E171)  
Gult jernoksid (E172)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

4 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og tørkemiddel av silikagel.

Pakningsstørrelser som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter eller 3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 2013  
Dato for siste fornyelse: 26. juli 2018

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**  
**MERKING PÅ BOKS OG ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tybost 150 mg filmdrasjerte tabletter  
kobicistat

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg kobicistat.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder paraoransje (E110), se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter  
90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/872/001 30 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/13/872/002 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tybost [Kun på ytre emballasje]

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. [Kun på ytre emballasje]

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}  
[Kun på ytre emballasje]

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Tybost 150 mg filmdrasjerte tabletter kobicistat

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tybost er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tybost
3. Hvordan du bruker Tybost
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tybost
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Tybost er og hva det brukes mot

Tybost inneholder virkestoffet kobicistat.

Tybost brukes til behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus-1 (hiv-1), viruset som forårsaker ervervet immunsviktsyndrom (aids). Det brukes hos hiv-1-infiserte voksne og ungdom som er 12 år eller eldre og:

- veier minst 35 kg (og samtidig får atazanavir 300 mg) eller
- veier minst 40 kg (og samtidig får darunavir 800 mg).

Tybost fungerer som en **forsterker** av **atazanavir** eller **darunavir** (som begge er proteasehemmere) for å forbedre effekten av disse (se avsnitt 3 i dette pakningsvedlegget).

**Tybost behandler ikke hiv-infeksjonen direkte, men forsterker nivåene av atazanavir og darunavir i blodet.** Den gjør dette ved å forsinke nedbrytningen av atazanavir og darunavir, noe som vil gjøre at de forblir i kroppen lenger.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Tybost

##### Bruk ikke Tybost

- **dersom du er allergisk overfor kobicistat** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget).
- **dersom du tar legemidler som inneholder noe av det følgende:**
  - **alfuzosin**, brukes til å behandle forstørret prostata
  - **amiodaron, kinidin**, brukes til å korrigere uregelmessig hjerterytme
  - **dabigatran**, brukes til å forebygge og behandle blodpropp
  - **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin**, brukes til å forhindre krampeanfallep/epileptiske anfall
  - **rifampicin**, brukes til å forhindre og behandle tuberkulose og andre infeksjoner
  - **dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin**, brukes til å behandle migrene

- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*), et urtemiddel som brukes mot depresjon og angst
- **lovastatin, simvastatin**, brukes til å senke kolesterol i blodet
- **pimozid, lurasidon**, brukes til å behandle unormale tanker eller følelser
- **sildenafil**, brukes til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon – en lungesykdom som gjør det vanskelig å puste
- **midazolam**, som tas gjennom munnen, **triazolam**, brukes mot søvnproblemer og/eller for å lindre angst

→ Dersom noe av dette gjelder deg, skal du ikke ta Tybost, og du bør informere lege omgående.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Du må følges opp av legen din mens du tar Tybost.

### Snakk med lege før du bruker Tybost:

- **Dersom du tar annen proteasehemmer.** Tybost som tas med atazanavir eller darunavir skal ikke brukes sammen med noen andre antivirale legemidler som krever forsterkning.
- **Snakk med lege eller apotek dersom du har eller har hatt nyresykdom eller tester har vist at du har problemer med nyrene.** Legen din vil vurdere om du skal behandles med Tybost eller ikke.
- **Snakk med lege eller apotek dersom du har eller har hatt alvorlig leversykdom eller tester har vist at du har problemer med leveren.** Legen din vil vurdere om du skal behandles med Tybost eller ikke.

→ Dersom noe av dette gjelder deg, må du snakke med lege før du tar Tybost.

### Barn og ungdom

**Ikke gi dette legemidlet til barn** under 12 år eller som veier under 35 kg (eller 40 kg) som forklart i avsnitt 3 i dette pakningsvedlegget. Bruk av Tybost hos barn under 12 år eller som veier under 35 kg er ennå ikke studert.

### Andre legemidler og Tybost

**Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.** Tybost kan innvirke på andre legemidler. Som en følge av dette kan mengden av Tybost eller andre legemidler i blodet ditt påvirkes. Dette kan hindre medisinene dine fra å virke skikkelig, eller kan gjøre bivirkninger verre. I noen tilfeller kan det være nødvendig at legen justerer dosen din eller kontrollerer nivåene av legemiddel i blodet ditt.

### Det er noen legemidler som aldri må brukes sammen med Tybost

Disse er nevnt ovenfor under overskriften "Bruk ikke Tybost – dersom du tar legemidler som inneholder noe av det følgende".

### Legemidler som brukes for å behandle hiv-infeksjon:

Du skal ikke ta Tybost med andre legemidler som inneholder:

- **ritonavir**
- **kobicistat**

Snakk med legen din hvis du tar

- **en annen proteasehemmer**
- **efavirenz**
- **etravirin**
- **nevirapin**

- **maraviroc**

→ **Si ifra til legen din** hvis du tar noen av disse hiv-medisinene.

#### Andre typer legemidler:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol og flukonazol**, legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner
- **klaritromycin og rifabutin**, legemidler som brukes til å behandle bakterielle infeksjoner inkludert tuberkulose
- **dasatinib, nilotinib, vinblastin og vinkristin**, legemidler som brukes til å behandle kreft
- **kortikosteroider**, inkludert **betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison og triamcinolon**. Disse legemidlene brukes til å behandle allergier, astma, inflammatoriske tarmsykdommer, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene tas vanligvis gjennom munnen, ved inhalasjon, ved injeksjon eller ved påføring på hud eller øyne. Dersom du ikke kan bruke andre legemidler mot disse tilstandene, skal disse legemidlene kun brukes etter en medisinsk vurdering og under tett oppfølging av legen din, for å følge med på om du får bivirkninger av kortikosteroider
- **metformin**, legemidler som brukes til behandling av type 2 diabetes
- **oral eller implantert hormonprevensjon** som brukes til å forhindre graviditet
- **amlodipin, digoksin, diltiazem, disopyramid, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nikardipin, nifedipin, propafenon, timolol og verapamil**, legemidler som brukes til å behandle hjerteproblemer
- **bosentan**, et legemiddel som brukes til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon
- **apiksaban, edoksaban, rivaroksaban og warfarin**, legemidler brukt til å forebygge og behandle blodpropp
- **salmeterol**, et legemiddel som brukes til å behandle astma
- **atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin og rosuvastatin**, legemidler som brukes til å senke kolesterol
- **sildenafil og vardenafil**, legemidler som brukes til å behandle impotens, og **tadalafil**, et legemiddel som brukes til å behandle impotens og pulmonal hypertensjon.
- **trazodon**, et legemiddel som brukes til å behandle depresjon
- **ciklosporin, sirolimus og tacrolimus**, legemidler som brukes til å kontrollere kroppens immunrespons etter en transplantasjon
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, perfenazin, risperidon, tioridazin, zolpidem**, legemidler som brukes til å behandle nevrologiske sykdommer
- **kolkisin**, et legemiddel som brukes til å behandle gikt.
- **klopidogrel**, et legemiddel som brukes til å redusere risikoen for blodpropp

→ **Informér legen din** hvis du bruker noen av disse legemidlene.

→ **Informér legen din hvis du bruker noen av disse eller andre legemidler.** Ikke avslutt behandlingen uten først å kontakte legen din.

#### Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Informér legen din omgående hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.** Gravide kvinner bør ikke ta Tybost med atazanavir eller darunavir. Mengden av disse legemidlene i blodet ditt kan bli redusert under graviditet, noe som kan medføre at de ikke fungerer ordentlig.
- **Du må ikke amme under behandling med Tybost.** Det er ikke kjent om virkestoffet i dette legemidlet utskilles i morsmelk.

- Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.
- Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Noen pasienter har rapportert svimmelhet når Tybost ble brukt sammen med atazanavir eller darunavir. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner hvis du blir påvirket av å bruke Tybost.

### **Tybost inneholder paraoransje (E110)**

**Si ifra til legen din hvis du er allergisk mot paraoransje (E110).** Tybost inneholder paraoransje som kan forårsake allergiske reaksjoner.

### **Tybost inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

## **3. Hvordan du bruker Tybost**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Den anbefalte dosen for voksne er:**

- **Én tablett hver dag tatt gjennom munnen med mat.** Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles.
- **Tybost må tas med atazanavir (300 mg) eller darunavir (800 mg).**

### **Anbefalt dose for ungdom fra 12 til under 18 år:**

- **Én tablett hver dag tatt gjennom munnen med mat.** Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles.
- Når Tybost tas sammen med **atazanavir (300 mg)**, må ungdom **veie minst 35 kg.**
- Når Tybost tas sammen med **darunavir (800 mg)**, må ungdom **veie minst 40 kg.**

**Ta alltid den dosen legen din anbefaler.** Dette er for å være sikker på at legemidlet er så effektivt som mulig. Du må ikke endre dosen, med mindre legen din ber deg om det.

### **Dersom du tar for mye av Tybost**

Dersom du ved et uhell tar mer enn den anbefalte dosen med Tybost, kan du ha økt risiko for å få bivirkninger av dette legemidlet (se avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget).

Kontakt legen din eller nærmeste legevakt umiddelbart for råd. Ta med deg boksen med tablettene, slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

### **Dersom du har glemt å ta Tybost**

Det er viktig at du ikke går glipp av noen doser med Tybost.

Om du oppdager at du har gått glipp av en dose:

- **innen 12 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Tybost, må du ta tablettene så raskt som mulig. Ta alltid tablettene sammen med mat. Ta så neste dose som vanlig i kombinasjon med atazanavir eller darunavir.
- **mer enn 12 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Tybost, må du ikke ta den glemte dosen. Vent, og ta så neste dose til vanlig tid sammen med mat.

### **Ikke avbryt behandling med Tybost**

**Ikke avbryt behandling med Tybost uten å snakke med legen din.** Avbrutt behandling med Tybost og atazanavir eller darunavir kan redusere suksessen av senere behandlinger foreskrevet av legen din.

**Ha alltid nok Tybost slik at du ikke går tom.** Når lageret ditt av Tybost begynner å bli lavt, må du skaffe mer fra lege eller apotek.

Spør eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Ved behandling av hiv-infeksjon er det ikke alltid mulig å vite om noen av følgende bivirkninger er forårsaket av Tybost eller av andre legemidler som du tar samtidig, eller av selve hiv-sykdommen. De følgende bivirkningene kan forekomme når du tar Tybost med atazanavir.

### **Svært vanlige bivirkninger**

*(kan ramme mer enn 1 av 10 personer)*

- kvalme
- gulning av huden og/eller øyne (gulsott)

### **Vanlige bivirkninger**

*(kan ramme opptil 1 av 10 personer)*

- økte sukkerkonsentrasjoner i blodet (*hyperglykemi*)
- økt appetitt, redusert smakssans, munntørrehet
- hodepine, svimmelhet
- oppkast, diaré, magesmerter, fordøyelsesproblemer som resulterer i smerter etter måltider (*dyspepsi*), oppblåsthet, tarmgass (*flatulens*)
- økte bilirubinnivåer i blodet (*hyperbilirubinemi*)
- hudutslett
- søvnproblemer, unormale drømmer, søvnighet, tretthet (*fatigue*)

### **Mindre vanlige bivirkninger**

*(kan ramme opptil 1 av 100 personer)*

- blod i urinen (*hematuri*)
- protein i urinen (*proteinuri*)
- nedtrykthet
- kløe
- muskelverk, svakelighet
- nyrestein
- feber
- søvnforstyrrelser

### **Melding av bivirkninger**

**Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.** Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale](#)

meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

For mer informasjon om bivirkningene av atazanavir eller darunavir kan du se pakningsvedlegget for disse legemidlene.

## 5. Hvordan du oppbevarer Tybost

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter {EXP}. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Tybost

**Virkestoffet er** kobicistat. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg kobicistat.

### Andre innholdsstoffer er

#### *Tablettkjerne*

Krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), silikondioksid (E551).

#### *Filmdrasjering*

Paraoransje (E110), makrogol 3350 (E1521), polyvinylalkohol (delvis hydrolysert) (E1203), talkum (E553b), titandioksid (E171), gult jernoksid (E172) (se avsnitt 2 i dette vedlegget).

### Hvordan Tybost ser ut og innholdet i pakningen

Tybost filmdrasjerte tabletter er oransje, runde, bikonvekse tabletter som er merket med "GSI" på den ene siden og med glatt overflate på den andre siden av tablettene.

Tybost leveres i bokser med 30 tabletter (med tørkemiddel av silikagel i pose eller beholder som må oppbevares i boksen for å beskytte tablettene). Tørkemidlet av silikagel er oppbevart i en egen pose eller beholder som ikke skal svelges.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).