

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tybost 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg kobicistat.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En tablett innehåller 59 mikrogram para-orange aluminiumlack (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Orange, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med diametern 10,3 mm, präglad med ”GSI” på ena sidan av tablettens och med slät yta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tybost är avsett som farmakokinetisk förstärkare av atazanavir 300 mg en gång dagligen eller darunavir 800 mg en gång dagligen som del av antiretroviral kombinationsbehandling av vuxna infekterade med humant immunbristvirus-1 (hiv-1) och ungdomar i åldern 12 år och äldre som:

- väger minst 35 kg vid samtidig administrering av atazanavir eller
- väger minst 40 kg vid samtidig administrering av darunavir.

Se avsnitt 4.2, 4.4, 5.1 och 5.2.

4.2 Dosering och administreringsätt

Terapi bör initieras av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

Dosering

Tybost används i kombination med atazanavir eller darunavir. Produktresumén för atazanavir eller darunavir ska därför konsulteras.

Tybost måste tas oralt en gång dagligen med föda.

Doserna av Tybost och den samtidigt administrerade proteashämmaren, atazanavir eller darunavir, visas i tabell 1 och 2.

Tabell 1: Dosregimer för vuxna

Dos av Tybost	Dos av hiv-1-proteashämmare
150 mg en gång dagligen	Atazanavir 300 mg en gång dagligen
	Darunavir 800 mg en gång dagligen

Tabell 2: Dosregimer för ungdomar i åldern 12 år och äldre som väger ≥ 35 kg

Kroppsvikt (kg)	Dos av Tybost	Dos av hiv-1-proteashämmare
≥ 40	150 mg en gång dagligen	Atazanavir 300 mg en gång dagligen
		Darunavir 800 mg en gång dagligen
35 till < 40	150 mg en gång dagligen	Atazanavir 300 mg en gång dagligen

Om en patient missar en dos av Tybost inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, ska patienten ta Tybost tillsammans med föda så snart som möjligt och fortsätta enligt sitt normala doseringsschema i kombination med atazanavir eller darunavir. Om en patient missar en dos av Tybost med mer än 12 timmar, ska patienten inte ta den missade dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Särskilda populationer

Äldre

Inga data finns tillgängliga för att ge en dosrekommendation för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Kobicistat kan ges utan dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive dem med gravt nedsatt njurfunktion. Kobicistat har inte studerats hos patienter som står på dialys och därför kan ingen rekommendation ges för dessa patienter.

Kobicistat har visat sig sänka beräknad kreatininclearance på grund av hämning av tubulär sekretion av kreatinin. Kobicistat ska inte initieras hos patienter med kreatininclearance mindre än 70 ml/min om något samtidigt administrerat preparat (t.ex. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisoproxil eller adefovir) kräver dosjustering baserat på kreatininclearance. Se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2.

Nedsatt leverfunktion

Kobicistat kan ges utan dosjustering hos patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Kobicistat har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Användning av Tybost rekommenderas därför inte till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för kobicistat som administreras samtidigt med atazanavir för barn i åldern 0 till under 12 år, eller väger mindre än 35 kg har inte fastställts. Säkerhet och effekt för kobicistat som administreras samtidigt med darunavir för barn i åldern 0 till under 12 år, eller väger mindre än 40 kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Graviditet

Behandling med kobicistat och atazanavir eller darunavir under graviditeten föranleder en minskad exponering för atazanavir eller darunavir. Därför ska behandling med kobicistat och atazanavir eller darunavir inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med kobicistat och atazanavir eller darunavir ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6). Darunavir/ritonavir kan övervägas som en alternativ behandling.

Administreringssätt

Tybost ska tas oralt en gång dagligen, tillsammans med föda (se avsnitt 5.2). Den filmdragerade tabletten får inte tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av läkemedel som är högggradigt beroende av CYP3A för clearance och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är associerade med allvarliga och/eller livshotande händelser, är kontraindicerad. Därför ska Tybost inte administreras samtidigt med läkemedel såsom följande (se avsnitt 4.4 och 4.5):

- alfa 1-adrenoreceptorantagonister: alfuzosin
- antiarytmika: amiodaron, kinidin
- ergotderivat: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin
- HMG-CoA-reduktashämmare: lovastatin, simvastatin
- neuroleptika/antipsykotika: pimozid, lurasidon
- PDE-5-hämmare: sildenafil för behandlingen av pulmonell arteriell hypertension
- sedativa/hypnotika: oralt administrerat midazolam, triazolam

Samtidig administrering med läkemedel som är starka inducerare av CYP3A är kontraindicerad på grund av risken för förlust av terapeutisk effekt. Därför ska Tybost inte administreras samtidigt med läkemedel såsom följande (se avsnitt 4.4 och 4.5):

- antiepileptika: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakteriella läkemedel: rifampicin
- naturläkemedel: johannesört (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administrering med dabigatranetexilat, ett P-glykoprotein (P-gp)-substrat, är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig administrering med andra läkemedel

Kobicistat är en kraftig mekanismbaserad CYP3A-hämmare och är ett CYP3A-substrat.

Ökade plasmakoncentrationer av läkemedel som metaboliseras av CYP3A (inklusive atazanavir och darunavir) observeras vid samtidig administrering med kobicistat. Högre plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel kan leda till ökade eller förlängda terapeutiska effekter eller biverkningar. För läkemedel som metaboliseras av CYP3A kan dessa högre plasmakoncentrationer potentiellt leda till allvarliga och/eller livshotande händelser (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av kobicistat med läkemedel som inducerar CYP3A är kontraindicerad eller rekommenderas inte (se avsnitt 4.3 och 4.5) eftersom minskade plasmakoncentrationer av kobicistat, kan resultera i plasmanivåer som är otillräckliga för att uppnå adekvat farmakokinetisk förstärkning av atazanavir eller darunavir.

Samtidig administrering av kobicistat med läkemedel som hämmar CYP3A kan sänka clearance av kobicistat vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av kobicistat (se avsnitt 4.5).

Kobicistat är en svag CYP2D6-hämmare och metaboliseras, i mindre utsträckning, av CYP2D6. Samtidig administrering med kobicistat kan öka plasmakoncentrationer av läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Kobicistat hämmar transportörerna P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 och OATP1B3. Samtidig administrering av kobicistat till patienter som får läkemedel som är substrat för dessa transportörer kan leda till ökade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel (se avsnitt 4.5).

Till skillnad från ritonavir är kobicistat inte en inducerare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. Vid byte av farmakokinetisk förstärkare från ritonavir till kobicistat krävs försiktighet under de två första veckornas behandling med kobicistat, särskilt om doser av något

samtidigt administrerat läkemedel har titrerats eller justerats under det att ritonavir använts som farmakokinetisk förstärkare (se avsnitt 4.5).

Krav på preventivmedel

Plasmakoncentrationer av etinylöstradiol minskar efter samtidig administrering av drospirenon/etinylöstradiol och darunavir/kobicistat. Alternativa eller ytterligare preventivmetoder rekommenderas när östrogenbaserade preventivmedel administreras samtidigt med darunavir/kobicistat.

Plasmakoncentrationer av drospirenon ökar efter administrering av drospirenon/etinylöstradiol med atazanavir/kobicistat eller med darunavir/kobicistat. Om drospirenon/etinylöstradiol administreras samtidigt med atazanavir/kobicistat eller med darunavir/kobicistat rekommenderas klinisk övervakning på grund av risken för hyperkalemi.

Inga data finns tillgängliga för att lämna rekommendationer om användningen av atazanavir/kobicistat eller darunavir/kobicistat med andra orala preventivmedel. Alternativa preventivmetoder bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av Tybost och antiretrovirala läkemedel

Tybost måste administreras samtidigt med antingen atazanavir 300 mg en gång dagligen eller med darunavir 800 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2). Säkerhet och effekt har inte fastställts för användning av kobicistat med antingen atazanavir eller darunavir använda i någon annan dosregim. Data avseende antiviral effekt från randomiserade kontrollerade studier är tillgängliga för kobicistat-boostad atazanavir men inte för kobicistat-boostad darunavir (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Tybost får inte användas som en farmakokinetisk förstärkare av någon annan hiv-1-proteashämmare eller något annat antiretroviralt läkemedel som kräver boosting eftersom dosrekommendationer för sådan samtidig administrering inte har fastställts och kan leda till otillräckliga plasmanivåer av det antiretrovirala läkemedlet med förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling som följd (se avsnitt 4.2).

Kobicistat som administreras samtidigt med atazanavir eller darunavir ska inte användas tillsammans med ett annat antiretroviralt preparat som kräver farmakokinetisk förstärkning genom samtidig administrering av en CYP3A4-hämmare för att uppnå önskade terapeutiska plasmakoncentrationer (d.v.s. en annan proteashämmare). Dosrekommendationer för sådana kombinationer har inte fastställts och samtidig administrering kan leda till sänkta plasmanivåer av atazanavir, darunavir och/eller det andra antiretrovirala preparatet som kräver farmakokinetisk förstärkning med förlust av antiviral aktivitet och resistensutveckling som följd.

Tybost ska inte användas i kombination med andra läkemedel som innehåller kobicistat eller med ritonavir eftersom kobicistat och ritonavir har likartade effekter på CYP3A.

Effekter på beräknad kreatininclearance

Kobicistat har visat sig sänka beräknad kreatininclearance på grund av hämning av tubulär sekretion av kreatinin. Denna effekt på serumkreatinin, som leder till en minskning av beräknad kreatininclearance, ska tas i beaktande när kobicistat administreras till patienter för vilka beräknad kreatininclearance används för att vägleda aspekter av deras kliniska vård, inklusive justering av doser av samtidigt administrerade läkemedel.

Tybost ska inte initieras hos patienter med kreatininclearance mindre än 70 ml/min om ett eller flera samtidigt administrerade preparat kräver dosjustering baserat på kreatininclearance (t.ex. emtricitabin, lamivudin, tenofovirdisoproxil eller adefovir). Se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2.

Data är för närvarande otillräckliga för att fastställa om samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och kobicistat förknippas med en högre risk för renala biverkningar jämfört med regimer som omfattar tenofovirdisoproxil utan kobicistat.

Leversjukdom

Kobicistat har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Användning av Tybost rekommenderas därför inte till dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Graviditet

Behandling med kobicistat och atazanavir eller darunavir under graviditetens andra och tredje trimester har visats föranleda en lägre exponering för atazanavir eller darunavir jämfört med postpartum. Kobicistatnivåerna minskar och ger eventuellt inte tillräcklig boosting. Den avsevärda minskningen av atazanavir- eller darunavirexponering kan vara förenat med virologisk svikt och en ökad risk för överföring av HIV-infektion från modern till barnet. Därför ska behandlingen med kobicistat och atazanavir eller darunavir inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med kobicistat och atazanavir eller darunavir ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.2 och 4.6). Darunavir tillsammans med en låg dos av ritonavir kan övervägas som en alternativ behandling.

Hjälpämnen

Tybost innehåller azofärgämnet para-orange (E110), som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kobicistat är en kraftig mekanismbaserad CYP3A-hämmare och är ett CYP3A-substrat. Ökade plasmakoncentrationer av läkemedel som metaboliseras av CYP3A (inklusive atazanavir och darunavir) observeras vid samtidig administrering med kobicistat.

Kobicistat är en svag CYP2D6-hämmare och metaboliseras, i mindre utsträckning, av CYP2D6. Samtidig administrering med kobicistat kan öka plasmakoncentrationer av läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 (se även avsnitt 4.3 och 4.4).

Kobicistat hämmar transportörerna P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 och OATP1B3. Samtidig administrering av Tybost med läkemedel som är substrat för dessa transportörer kan leda till ökade plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade läkemedel (se avsnitt 4.4).

Kobicistat förväntas inte hämma CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19.

Kobicistat förväntas inte inducera CYP3A4 eller P-gp (MDR1).

Till skillnad från ritonavir är kobicistat inte en inducerare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. Vid byte av farmakokinetisk förstärkare från ritonavir till kobicistat krävs försiktighet under de två första veckornas behandling med Tybost, särskilt om doser av något samtidigt administrerat läkemedel har titrerats eller justerats under det att ritonavir använts som farmakokinetisk förstärkare (se avsnitt 4.4).

Kontraindicerad samtidig användning

Läkemedel som i hög grad metaboliseras av CYP3A och som har hög första-passage-metabolism förefaller vara de som är känsligast för stora ökningarna av exponeringen vid samtidig administrering med kobicistat. Samtidig administrering av kobicistat med läkemedel som dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin, midazolam (oralt administrerat), triazolam, amiodaron, kinidin, pimoqid, lurasidon, alfuzosin, simvastatin, lovastatin och sildenafil, som är starkt beroende av CYP3A för clearance och för vilka ökade plasmakoncentrationer är förenade med allvarliga och/eller livshotande händelser, är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av kobicistat med läkemedel som är starka CYP3A-inducerare (som johannesört (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) kan leda till minskade plasmakoncentrationer av kobicistat och följaktligen av bostrat atazanavir eller darunavir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och eventuell resistensutveckling (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning rekommenderas inte

Samtidig administrering av kobicistat med läkemedel som är måttliga till svaga CYP3A-inducerare kan leda till sänkt plasmakoncentration av kobicistat och följaktligen av bostrat atazanavir eller darunavir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och eventuell resistensutveckling. Några exempel är, men är inte begränsade till, etravirin, efavirenz, nevirapin och bosentan (se tabell 3).

Samtidig administrering av kobicistat med läkemedel som hämmar CYP3A kan leda till ökad plasmakoncentration av kobicistat. Några exempel är, men är inte begränsade till, itrakonazol, ketokonazol och vorikonazol (se tabell 3).

Kobicistat som administreras samtidigt med atazanavir eller darunavir ska inte användas tillsammans med ett annat antiretroviralt preparat som kräver farmakokinetisk förstärkning genom samtidig administrering av en CYP3A4-hämmare för att uppnå önskade terapeutiska plasmakoncentrationer (d.v.s. en annan proteashämmare). Dosrekommendationer för sådana kombinationer inte har fastställts och samtidig administrering kan leda till sänkta plasmanivåer av atazanavir, darunavir och/eller det andra antiretrovirala preparatet som kräver farmokinetisk förstärkning med förlust av antiviral aktivitet och resistensutveckling som följd.

Övriga interaktioner

Interaktioner mellan kobicistat och eventuella läkemedel som administreras samtidigt visas i tabell 3 nedan (ökning visas som "↑", minskning som "↓", oförändrat som "↔"). Dessa interaktioner är baserade antingen på läkemedelsinteraktionsstudier eller förutsedda interaktioner på grund av den förväntade omfattningen av interaktionen och potentialen för allvarliga och/eller livshotande händelser eller förlust av effekt.

För ytterligare läkemedelsinteraktioner med atazanavir eller darunavir, se respektive produktresumé vid användning av Tybost.

Tabell 3: Interaktioner mellan kobicistat och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering av kobicistat 150 mg och atazanavir eller darunavir
ANTIRETROVIRALA MEDEL		
Nukleosida omvänt transkriptashämmare (NRTI)		
Tenofovirdisoproxil ¹	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och kobicistat förväntas öka plasmakoncentrationen av tenofovir. Tenofovir: AUC: ↑ 23 % C _{max} : ↑ 55 %	Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant och nödvändiggör inte dosjustering av tenofovirdisoproxil.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering av kobicistat 150 mg och atazanavir eller darunavir
Icke-nukleosida omvända transkriptashämmare (NNRTI)		
Efavirenz (600 mg engångsdos)	Samtidig administrering av efavirenz och kobicistat förväntas sänka plasmakoncentrationerna av kobicistat. Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 13 % C _{min} : ej fastställd	Plasmakoncentrationerna av atazanavir eller darunavir kan sjunka till följd av en sänkning av plasmakoncentrationerna av kobicistat, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Etravirin	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av etravirin och kobicistat förväntas sänka plasmakoncentrationerna av kobicistat.	Plasmakoncentrationerna av atazanavir eller darunavir kan sjunka till följd av en sänkning av plasmakoncentrationerna av kobicistat, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Nevirapin	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av nevirapin och kobicistat förväntas sänka plasmakoncentrationerna av kobicistat. Plasmakoncentrationerna av nevirapin kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	Plasmakoncentrationerna av atazanavir eller darunavir kan sjunka till följd av en sänkning av plasmakoncentrationerna av kobicistat, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Rilpivirin	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av rilpivirin och kobicistat förväntas öka plasmakoncentrationen av rilpivirin. Rilpivirin förväntas inte påverka plasmakoncentrationen av kobicistat.	Ingen dosjustering av rilpivirin krävs när atazanavir/kobicistat eller darunavir/kobicistat används samtidigt med rilpivirin.
CCR5-antagonister		
Maravirok	Interaktion har inte studerats. Maravirok är ett substrat för CYP3A och dess plasmakoncentration ökar vid samtidig administrering med potenta CYP3A-hämmare.	Vid samtidig administrering av maravirok och Tybost ska patienterna få maravirok 150 mg två gånger dagligen. Se produktresumén för maravirok för mer information.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering av kobicistat 150 mg och atazanavir eller darunavir
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antimykotika		
Ketokonazol	Interaktion har inte studerats. Koncentrationerna av ketokonazol och/eller kobicistat kan vara förhöjda vid samtidig administrering av kobicistat.	Vid administrering av ketokonazol tillsammans med Tybost ska den maximala dagliga dosen ketokonazol inte överstiga 200 mg per dag. Försiktighet är befogad och klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering.
Itrakonazol Vorikonazol Posakonazol Flukonazol	Koncentrationerna av itraconazol, flukonazol och posakonazol kan öka vid samtidig administrering av kobicistat. Koncentrationerna av vorikonazol kan öka eller minska vid samtidig administrering av kobicistat.	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering med Tybost. Vid administrering med kobicistat ska den maximala dagliga dosen av itraconazol inte överstiga 200 mg per dag. Vorikonazol bör inte användas om inte den eventuella nyttan överväger de risker som är förenade med den oförutsebara effekten på plasmakoncentrationer.
Antimykobakteriella medel		
Rifabutin (150 mg varannan dag)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Samtidig administrering av rifabutin, en potent CYP3A-inducerare, kan signifikant minska plasmakoncentrationerna av kobicistat. Kobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 66 % Rifabutin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↑ 525 % C _{max} : ↑ 384 % C _{min} : ↑ 394 %	Samtidig administrering av kobicistat och rifabutin rekommenderas inte. Om kombinationen är nödvändig, är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg 3 gånger i veckan på bestämda dagar (t.ex. måndag-onsdag-fredag). Ökad kontroll av biverkningar som förknippas med rifabutin, t.ex. neutropeni och uveit, är befogad på grund av en väntad ökning av exponering för desacetyl-rifabutin. Ytterligare dosreduktion av rifabutin har inte studerats. Kom ihåg att dosen 150 mg två gånger i veckan kanske inte ger en optimal exponering för rifabutin och således kan leda till en risk för rifabutinresistens och behandlingssvikt.
Makrolidantibiotika		
Klaritromycin	Interaktion har inte studerats. Koncentrationerna av klaritromycin kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	Koncentrationerna av klaritromycin kan öka vid samtidig administrering av kobicistat. Alternativa antibiotika bör övervägas för samtidig administrering med atazanavir/kobicistat. Se produktresumén för atazanavir för dosrekommendationer. När klaritromycin administreras samtidigt med darunavir/kobicistat, se produktresumén för darunavir för dosrekommendationer.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering av kobicistat 150 mg och atazanavir eller darunavir
ANTINEOPLASTISKA MEDEL		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Interaktion har inte studerats. Koncentrationerna av dessa läkemedel kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	Koncentrationerna av dessa läkemedel kan öka vid samtidig administrering med Tybost med risk för ökade biverkningar som vanligen är förknippade med dessa cancerläkemedel.
GLUKOKORTIKOIDER		
Alla kortikosteroider utom kutana produkter		
Kortikosteroider som främst metaboliseras av CYP3A (inklusive betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamkinolon).	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationer av dessa läkemedel kan öka när de administreras samtidigt med kobicistat, vilket leder till minskade serumkoncentrationer av kortisol.	Samtidig användning av kobicistat och kortikosteroider som metaboliseras av CYP3A (t.ex. flutikasonpropionat eller andra inhalerade eller nasala kortikosteroider) kan öka risken för uppkomst av systemiska kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom och binjurehämning. Samtidig administrering med CYP3A-metaboliserade kortikosteroider rekommenderas inte såvida inte den möjliga nyttan för patienten uppväger risken och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska kortikosteroideffekter. Alternativa kortikosteroider som är mindre beroende av CYP3A-metabolism, t.ex. beklometason för intranasal eller inhalationsanvändning, ska beaktas, särskilt vid långvarig användning.
ORALA ANTIDIABETIKA		
Metformin	Interaktion har inte studerats. Kobicistat hämmar reversibelt MATE1 och koncentrationerna av metformin kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	Noggrann patientövervakning och dosjustering av metformin rekommenderas hos patienter som tar Tybost.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon	Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ingen dosjustering krävs för metadon.
Buprenorfin/Naloxon	Buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66 % Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 %	Ingen dosjustering krävs för kobicistat.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering av kobicistat 150 mg och atazanavir eller darunavir
ORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Drospirenon/Etinylöstradiol (3 mg/0,02 mg enkel dos)/Darunavir (800 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Drospirenon: AUC: ↑ 58 % C _{max} : ↔ C _{min} : NC Etinylöstradiol: AUC: ↓ 30 % C _{max} : ↔ C _{min} : NC	Plasmakoncentrationerna av etinylöstradiol minskar efter samtidig administrering av drospirenon/etinylöstradiol och darunavir/kobicistat. Alternativa eller ytterligare preventivmetoder rekommenderas när östrogenbaserade preventivmedel administreras samtidigt med darunavir/kobicistat. Drospirenonens plasmakoncentrationer ökar efter samtidig administrering av drospirenon/etinylöstradiol och darunavir/kobicistat. Om drospirenon/etinylöstradiol administreras samtidigt med darunavir/kobicistat rekommenderas klinisk övervakning på grund av risken för hyperkalemi.
Drospirenon/etinylöstradiol (3 mg/0,02 mg enkel dos)/Atazanavir (300 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Drospirenon: AUC: ↑ 130 % C _{max} : ↔ C _{min} : NC Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NC	Drospirenonens plasmakoncentrationer ökar efter samtidig administrering av drospirenon/etinylöstradiol och atazanavir/kobicistat. Om drospirenon/etinylöstradiol administreras samtidigt med atazanavir/kobicistat rekommenderas klinisk övervakning på grund av risken för hyperkalemi.
Norgestimät/Etinylöstradiol	Interaktion har inte studerats. Koncentrationer av norgestimät kan påverkas vid samtidig administrering med kobicistat.	Inga data finns tillgängliga för att lämna rekommendationer om användningen av darunavir/kobicistat eller atazanavir/kobicistat med andra orala antikontceptionsmedel än drospirenon/etinylöstradiol. Alternativa former av antikontception bör användas.
ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Systemiskt lidokain Mexilitin Propafenon	Interaktion har inte studerats. Koncentrationerna av dessa antiarytmiska läkemedel kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	Försiktighet är befogad och klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av dessa antiarytmiska läkemedel med Tybost.
Digoxin (0,5 mg enkel dos)/Kobicistat (150 mg flera doser)	Plasmakoncentrationerna av digoxin kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat. Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 % C _{min} : ej fastställd	Den maximala koncentrationen av digoxin ökar vid samtidig administrering med Tybost. Den lägsta dosen av digoxin ska förskrivas initialt. Serumkoncentrationerna av digoxin ska övervakas och användas för titrering av digoxindosen för att nå önskade kliniska effekter.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering av kobicistat 150 mg och atazanavir eller darunavir
ANTIHYPERTENSIVA		
Metoprolol Timolol	Interaktion har inte studerats. Koncentrationerna av betablockare kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	Klinisk övervakning rekommenderas och en dosminskning kan vara nödvändig när dessa betablockare administreras samtidigt med Tybost.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Interaktion har inte studerats. Koncentrationerna av kalciumkanalblockerare kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	Klinisk kontroll av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel administreras samtidigt med Tybost.
ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av bosentan med kobicistat kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av kobicistat.	Plasmakoncentrationerna av atazanavir eller darunavir kan sjunka till följd av en sänkning av plasmakoncentrationerna av kobicistat, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatran	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering med Tybost kan leda till ökad plasmakoncentration av dabigatran med liknande effekter som kan ses med andra starka P-gp-hämmare.	Samtidig administrering av kobicistat och dabigatran rekommenderas inte.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering med kobicistat kan leda till ökad plasmakoncentration av direktverkande orala antikoagulantia, vilket kan leda till ökad blödningsrisk.	Samtidig administrering av apixaban, rivaroxaban eller edoxaban med Tybost rekommenderas inte.
Warfarin	Interaktion har inte studerats. Koncentrationerna av warfarin kan påverkas vid samtidig administrering med kobicistat.	INR (international normalised ratio) bör kontrolleras vid samtidig administrering med Tybost.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering av kobicistat 150 mg och atazanavir eller darunavir
ANTIPILEPTIKA		
Karbamazepin (200 mg två gånger dagligen)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	<p>Samtidig administrering av karbamazepin, en potent CYP3A-inducerare, kan signifikant minska plasmakoncentrationerna av kobicistat.</p> <p>Kobicistat: AUC: ↓ 84 % C_{max}: ↓ 72 % C_{min}: ↓ 90 %</p> <p>Karbamazepin: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↑ 40 % C_{min}: ↑ 51 %</p> <p>Karbamazepin-10,11-epoxid: AUC: ↓ 35 % C_{max}: ↓ 27 % C_{min}: ↓ 41 %</p>	Karbamazepin, en potent CYP3A-inducerare, sänker plasmakoncentrationerna av kobicistat samt atazanavir eller darunavir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. Samtidig administrering av kobicistat med karbamazepin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
INHALERAD BETAAGONIST		
Salmeterol	<p>Interaktion har inte studerats.</p> <p>Samtidig administrering av salmeterol med kobicistat kan leda till ökade plasmakoncentrationer av salmeterol.</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av salmeterol förknippas med risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner.</p> <p>Samtidig administrering av salmeterol och Tybost rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).</p>
HMG CO-A-REDUKTASHÄMMARE		
Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	<p>Interaktion har inte studerats.</p> <p>Plasmakoncentrationerna av HMG Co-A-reduktashämmare kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.</p>	<p>Plasmakoncentrationerna av pitavastatin, fluvastatin eller pravastatin förväntas öka vid samtidig administrering med atazanavir/kobicistat eller darunavir/kobicistat.</p> <p>Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av kobicistat med pitavastatin.</p> <p>Se produktresumén för atazanavir eller darunavir för mer information om användning i kombination med dessa läkemedel.</p>
Rosuvastatin (10 mg enkel dos)/Atazanavir (300 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	<p>Rosuvastatin: AUC: ↑ 242 % C_{max}: ↑ 958 % C_{min}: NC</p> <p>Kobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Rosuvastatins plasmakoncentrationer ökar när det administreras samtidigt med atazanavir/kobicistat.</p> <p>När samtidig administrering är nödvändig, får dosen inte överskrida 10 mg rosuvastatin dagligen och klinisk säkerhetsövervakning (t.ex. myopati) rekommenderas.</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering av kobicistat 150 mg och atazanavir eller darunavir
Rosuvastatin (10 mg enkel dos)/Darunavir (800 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 93 % C _{max} : ↑ 277 % C _{min} : NC Kobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Rosuvastatins plasmakoncentrationer ökar när det administreras samtidigt med darunavir/kobicistat. Det rekommenderas att starta med lägsta rekommenderade dos av rosuvastatin och titrera baserat på kliniskt svar under klinisk säkerhetsövervakning (t.ex. myopati).
Atorvastatin (10 mg enkel dos)/Atazanavir (300 mg)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Atorvastatin: AUC: ↑ 822 % C _{max} : ↑ 1 785 % C _{min} : NC Kobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Atorvastatins plasmakoncentrationer ökar när det administreras samtidigt med atazanavir/kobicistat. Samtidig administrering rekommenderas inte.
Atorvastatin (10 mg enkel dos)/Darunavir (800 mg)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Atorvastatin: AUC: ↑ 290 % C _{max} : ↑ 319 % C _{min} : NC Kobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Atorvastatins plasmakoncentrationer ökar när det administreras samtidigt med darunavir/kobicistat. När samtidig administrering är nödvändig, rekommenderas att starta med en dos på 10 mg atorvastatin och titrera baserat på kliniskt svar under klinisk säkerhetsövervakning (t.ex. myopati).
FOSFODIESTERAS TYP 5-(PDE-5)-HÄMMARE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaktion har inte studerats. PDE-5-hämmare metaboliseras primärt av CYP3A. Samtidig administrering med kobicistat kan leda till ökade plasmakoncentrationer av sildenafil, tadalafil och vardenafil, vilket kan leda till biverkningar som förknippas med PDE-5-hämmare.	Samtidig administrering av Tybost med sildenafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iakttas, t.ex. beaktande av dosreduktion, vid samtidig administrering av Tybost med tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension. Vid behandling av erektil dysfunktion rekommenderas en enkel dos på max 25 mg sildenafil under 48 timmar, max 2,5 mg vardenafil under 72 timmar eller max 10 mg tadalafil under 72 timmar administreras samtidigt med Tybost.
ANTIDEPRESSIVA		
Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)		
Trazodon	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av trazodon kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	Dostitrering kan krävas för de flesta läkemedel i SSRI-gruppen vid samtidig administrering med Tybost.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering av kobicistat 150 mg och atazanavir eller darunavir
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Interaktion har inte studerats. Koncentrationerna av dessa immunsuppressiva kan vara ökade vid administrering med kobicistat.	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering med Tybost.
NEUROLEPTIKA		
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Interaktion har inte studerats. Samtidig administrering av neuroleptika med kobicistat kan leda till ökade plasmakoncentrationer av neuroleptika.	För dessa neuroleptika ska dossänkning övervägas vid samtidig administrering med Tybost.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Interaktion har inte studerats. Koncentrationerna av dessa sedativa/hypnotika kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	För dessa sedativa/hypnotika kan dosreduktion vara nödvändig, och kontroll av koncentrationerna rekommenderas.
MEDEL MOT GIKT		
Kolchicin	Interaktion har inte studerats. Plasmakoncentrationerna av kolchicin kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	Dosreduktioner av kolchicin kan bli nödvändigt. Kobicistat ska inte administreras med kolchicin till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

NC = Ej beräknat

DOAC = direktverkande orala antikoagulantia

¹ Studien utfördes med tenofovirdisoproxilfumarat

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd kliniska data från användningen av kobicistat i gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter av kobicistat (se avsnitt 5.3).

Behandling med kobicistat och atazanavir eller darunavir under graviditeten föranleder en lägre exponering för atazanavir eller darunavir, vilket kan vara förenat med en ökad risk för virologisk svikt och en ökad risk för överföring av HIV-infektion från modern till barnet. Därför ska behandlingen med kobicistat och atazanavir eller darunavir inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med kobicistat och atazanavir eller darunavir ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Det är okänt om kobicistat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att kobicistat/metaboliter utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Därför ska Tybost inte användas under amning.

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att hiv-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Inga data om effekten av kobicistat på människans fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier visar inga skadliga effekter av kobicistat på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tybost har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör dock informeras om att yrsel har rapporterats vid behandlingar där kobicistat ingår.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Biverkningar av kobicistat-boostat atazanavir överensstämde med säkerhetsprofilen för ritonavirboostat atazanavir. De mest frekvent rapporterade biverkningarna av kobicistat-boostat atazanavir var förknippade med förhöjda bilirubinnivåer (se tabell 4).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Säkerhetsprofilen för kobicistat är baserad på 144-veckorsdata från en randomiserad, aktivt kontrollerad klinisk fas 3-studie (GS-US-216-0114), i vilken 692 behandlingsnaiva patienter fick minst en dos kobicistat-boostat atazanavir (n=344) eller ritonavirboostat atazanavir (n=348) administrerat med emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat i fast doskombination. Av dessa 692 patienter fick 613 (300 atazanavir/kobicistat och 313 atazanavir/ritonavir) och 496 (250 atazanavir/kobicistat och 246 atazanavir/ritonavir) minst 48 respektive 144 veckors behandling.

Biverkningar av kobicistat-boostat atazanavir under 144 veckors klinisk studieerfarenhet från studie GS-US-216-0114 anges i tabell 4, nedan för varje organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4: Sammanfattning i tabellform av biverkningar av kobicistat-boostat atazanavir baserat på 144 veckors erfarenhet från fas 3-studien GS-US-216-0114

Frekvens	Biverkningar
<i>Metabolism och nutrition:</i>	
Vanliga:	Hyperglykemi, ökad aptit
<i>Psykiska störningar:</i>	
Vanliga:	Insomnia, onormala drömmar
Mindre vanliga:	Depression, sömnstörningar
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Vanliga:	Huvudvärk, yrsel, somnolens, dysgeusi
<i>Ögon:</i>	
Mycket vanliga:	Okulär ikterus
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mycket vanliga:	Illamående
Vanliga:	Kräkningar, diarré, dyspespi, buksmärta, utspänd buk, flatulens, muntorrhet

Frekvens	Biverkningar
<i>Lever och gallvägar:</i>	
Mycket vanliga:	Gulsot
Vanliga:	Hyperbilirubinemi
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga:	Utslag
Mindre vanliga	Pruritus
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i>	
Mindre vanliga	Myalgi
<i>Njurar och urinvägar:</i>	
Mindre vanliga:	Nefrolitiasis, hematuri, proteinuri
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	
Vanliga:	Trötthet
Mindre vanliga	Pyrexia, asteni

Beskrivning av valda biverkningar

Nedsatt njurfunktion

Kobicistat har visat sig minska beräknad kreatininclearance till följd av hämning av renal tubulär sekretion av kreatinin. En ökning från baseline av serumkreatinin enbart på grund av den hämmande effekten hos kobicistat överstiger generellt inte 0,4 mg/dl.

I studie GS-US-216-0114 inträffade sänkningar av beräknad kreatininclearance tidigt under behandling med kobicistat, varefter de stabiliserades. Genomsnittlig (\pm SD) förändring av beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR_{CG}) enligt Cockcroft-Gault-metoden efter 144 veckors behandling var $-15,1 \pm 16,5$ ml/min i gruppen som fick kobicistat-boostat atazanavir plus emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat i fast doskombination och $-8,0 \pm 16,8$ ml/min i gruppen som fick ritonavirboostat atazanavir plus emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat i fast doskombination.

Effekter på levern

I studie GS-US-216-0114 var hyperbilirubinemi ($> 1 \times$ ULN) vanligt: 97,7 % i gruppen som fick kobicistat-boostat atazanavir plus emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat i fast doskombination och 97,4 % i gruppen som fick ritonavir-boostat atazanavir plus emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat i fast doskombination under 144 veckors behandling. Emellertid hade en större procentandel av patienterna i den kobicistat-boostade gruppen öknningar av totalt bilirubin $> 2 \times$ ULN än av dem i den ritonavir-boostade gruppen (88,0 % mot 80,9 %). Andelen utsättande av försöksläkemedel på grund av bilirubin-relaterade biverkningar var låg och likartad i båda grupperna (4,9 % i den kobicistat-boostade gruppen och 4,0 % i den ritonavir-boostade gruppen). En ökning på $> 3 \times$ ULN i alaninaminotransferas eller aspartataminotransferas rapporterades hos 12,8 % av patienter i den kobicistat-boostade gruppen och 9,0 % i den ritonavir-boostade gruppen.

Pediatrik population

Säkerheten för kobicistat utvärderades hos 21 hiv-1-infekterade virologiskt suppresserade pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år under 48 veckor i en öppen klinisk studie (GS-US-216-0128) av kobicistat-boostat atazanavir (n = 14) eller darunavir (n = 7) plus två NRTI:er. I denna studie var säkerhetsprofilen för kobicistat likartad med den hos vuxna.

Andra särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Säkerheten för Tybost hos 73 hiv-1-infekterade, tidigare behandlade patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR enligt Cockcroft-Gault-metoden 50-89 ml/min) som bytte farmakokinetisk förstärkare från ritonavir till kobicistat utvärderades i en öppen klinisk studie (GS-US-236-0118) av kobicistat-boostat atazanavir eller darunavir plus två NRTI. Vecka 96 var den genomsnittliga förändringen i serumkreatinin $0,07 \pm 0,15$ mg/dl och den genomsnittliga förändringen i eGFR enligt Cockcroft-Gault-metoden var $-6,2 \pm 9,07$ ml/min. Effekten av kobicistat på serumkreatinin och eGFR

hos patienter som bytte från ritonavir till kobicistat i studie GS-US-236-0118 överensstämde med effekten hos behandlingsnaiva patienter i studie GS-US-216-0114.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Om överdosering inträffar måste man övervaka patienten vad gäller tecken på toxicitet se avsnitt 4.8). Behandling av överdosering med kobicistat består av allmänna understödjande åtgärder inklusive övervakning av vitala tecken liksom observation av patientens kliniska status.

Det finns ingen specifik antidot mot kobicistat. Eftersom kobicistat i hög grad är bundet till plasmaproteiner är det inte sannolikt att det i signifikant omfattning försvinner med hemodialys eller peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga terapeutiska produkter, ATC-kod: V03AX03

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Kobicistat är en selektiv mekanismbaserad hämmare av subfamiljen CYP3A av cytokrom P450. Hämmning av CYP3A-medierad metabolism via kobicistat ökar den systemiska exponeringen av CYP3A-substrat (t.ex. atazanavir eller darunavir) som har begränsad biotillgänglighet och en kort halveringstiden på grund av CYP3A-beroende metabolism.

Effekten av kobicistat på farmakokinetiken för atazanavir visades i den farmakokinetiska delstudien (n=48) av fas 3-studien GS-US-216-0114 i vilken hiv-1-infekterade patienter fick atazanavir 300 mg + kobicistat 150 mg eller atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg, båda i kombination med emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat i fast doskombination. Farmakokinetiska parametrar vid steady state för atazanavir var jämförbara vid boosting med kobicistat jämfört med ritonavir (se tabell 5).

Tabell 5: Farmakokinetiska parametrar [genomsnitt ± SD (%CV)] för atazanavir i den farmakokinetiska delstudien av fas 3-studien GS-US-216-0114

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

^a Plus bakgrundsregim med emtricitabin 200 mg och tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg i fast doskombination

Kobicistats farmakokinetiskt förstärkande effekt på darunavir utvärderades i den kliniska fas 1-studien GS-US-216-0115 på 31 friska frivilliga som fick darunavir 800 mg i kombination med kobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg, samtliga en gång dagligen, i 10 dagar. Farmakokinetiska parametrar vid steady state för darunavir var jämförbara vid boosting med kobicistat jämfört med ritonavir (se tabell 6).

Tabell 6: Farmakokinetiska parametrar [genomsnitt ± SD (%CV)] för darunavir 800 mg administrerat samtidigt med kobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg en gång dagligen

Farmakokinetiska parametrar för darunavir	Darunavir 800 mg + kobicistat 150 mg en gång dagligen (n = 31)	Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg en gång dagligen (n = 31)
AUC _{tau} (µg•h/ml)	81,08 ± 25,15 (31,0)	79,99 ± 27,20 (34,0)
C _{max} (µg/ml)	7,74 ± 1,69 (21,8)	7,46 ± 1,52 (20,3)
C _{0h} (µg/ml)	2,40 ± 1,22 (50,7)	2,48 ± 0,85 (34,3)

Antiviral aktivitet *in vitro*

Kobicistat har ingen detekterbar antiviral aktivitet mot hiv-1, HBV eller HCV och motverkar inte de antivirala effekterna av hiv-hämmare.

Klinisk erfarenhet

Data avseende antiviral effekt från randomiserade kontrollerade studier är tillgängliga för kobicistat-boostad atazanavir men inte för kobicistat-boostad darunavir (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Behandlingsnaiva hiv-1-infekterade patienter

Säkerheten och effekten för kobicistat med atazanavir hos hiv-1-infekterade patienter utvärderades i den randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade fas 3-studien GS-US-216-0114 på behandlingsnaiva hiv-1-infekterade patienter med beräknad kreatininclearance över 70 ml/min vid start (n=692).

Patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen atazanavir 300 mg + kobicistat 150 mg en gång dagligen eller atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg en gång dagligen, vardera administrerad med en fast bakgrundsregim innehållande tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg och emtricitabin 200 mg administrerat som en fast doskombinationstablett. Randomiseringen stratifierades efter screeningnivå av hiv-1-RNA (≤100 000 kopior/ml eller >100 000 kopior/ml). Virologisk svarsfrekvens utvärderades i båda behandlingsarmarna och virologiskt svar definierades som uppnående av en icke detekterbar virusmängd (<50 hiv-1-RNA kopior/ml). Det var känt att viruset var känsligt för atazanavir, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat vid start.

Egenskaperna vid start och behandlingsresultaten vid vecka 48 och 144 för studie GS-US-216-0114 visas i tabell 7 respektive tabell 8.

Tabell 7: Demografiska egenskaper och sjukdomskaraktäristika vid start för hiv-1-infekterade vuxna behandlingsnaiva patienter i studie GS-US-216-0114

	Atazanavir + kobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)
Demografiska karaktäristika		
Medianålder, år (min-max)	36 (19-62)	37 (19-70)
Kön		
Man	83,4 %	82,5 %
Kvinna	16,6 %	17,5 %
Etnicitet		
Vit	57,6 %	61,8 %
Svart/afrikanskt ursprung	18,9 %	18,1 %
Asiatisk	12,8 %	10,6 %
Övriga	10,8 %	9,5 %

	Atazanavir + kobicistat^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^a (n = 348)
Sjukdomskaraktistika vid start		
Medianvärde för hiv-1-RNA (intervall) log ₁₀ kopior/ml i plasma vid start	4,78 (3,22–6,43)	4,84 (3,21–6,44)
Procentandel patienter med virusbelastning > 100 000 kopior/ml	38,4 %	41,1 %
Medianvärde för antal CD4+-celler (intervall), celler/mm ³ vid start	348 (1-1 075)	341 (10-1 455)
Procentandel patienter med CD4+-celltal ≤ 200 celler/mm ³	17,4 %	16,4 %

^a Plus bakgrundsregim med emtricitabin 200 mg och tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg i fast doskombination

Tabell 8: Virologiska resultat av randomiserad behandling i studie GS-US-216-0114 vid vecka 48 och 144

	Vecka 48^a		Vecka 144^b	
	Atazanavir + kobicistat^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)	Atazanavir + kobicistat^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)
Virologisk framgång				
Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml	85 %	87 %	72 %	74 %
Behandlingsskillnad	-2,2 % (95 % KI = -7,4 %, 3,0 %)		-2,1 % (95 % KI = -8,7 %, 4,5 %)	
Virologisk svikt^c	6 %	4 %	8 %	5 %
Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48 eller 144				
Utsättande av försöksläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^d	9 %	9 %	20 %	21 %
Utsättande av försöksläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^e	6 %	7 %	11 %	11 %
Utsättande av försöksläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^e	3 %	2 %	8 %	10 %
Avsaknad av data under fönsterperioden men på försöksläkemedel	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %

^a Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 309 till och med 378.

^b Fönsterperioden vecka 144 omfattar dag 967 till och med 1 050.

^c Omfattar patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioderna vecka 48 eller 144, patienter som avbröt tidigt på grund avsaknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

^d Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 till och med fönsterperioden om detta ledde till inga virologiska data om behandling under det specificerade fönsterperioden.

^e Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning.

^f Plus bakgrundsregim med emtricitabin 200 mg och tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg i fast doskombination

Atazanavir + kobicistat + emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat i fast doskombination var inte sämre vad avser uppnående av hiv-1-RNA <50 kopior/ml jämfört med atazanavir + ritonavir + emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat i fast doskombination.

Förändringar av CD4+ celltal till och med vecka 48 och 144 i studie GS-US-216-0114 visas i tabell 9.

Tabell 9: Förändring av CD4+ celltal till och med vecka 48 och 144 i studie GS-US-216-0114

	Vecka 48		Vecka 144	
	Atazanavir + kobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)	Atazanavir + kobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)
Genomsnittlig ökning från baseline av CD4+ T-celltal (celler/mm ³) ^b	213	219	310	332

^a Plus bakgrundsregim med emtricitabin 200 mg och tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg i fast doskombination

^b Saknas = exkluderad analys

I en analys av patienter med behandlingssvikt i studie GS-US-216-0114 till och med vecka 144, fanns utvärderbara genotypiska data från parade isolat vid start och behandlingssvikt tillgängliga för alla 21 med virologisk svikt i kobicistat-gruppen. Av de 21 patienterna utvecklade 3 den emtricitabinassocierade resistenssubstitutionen M184V. Ingen studiedeltagare utvecklade de tenofovirassocierade resistenssubstitutionerna K65R eller K70E eller någon primär resistenssubstitution associerad med proteashämmare. I ritonavirgruppen fanns genotypiska data för samtliga 19 med virologisk svikt. Av de 19 patienterna utvecklade 1 den emtricitabinassocierade resistenssubstitutionen M184V utan tenofovirassocierade resistenssubstitutioner eller primära proteashämmarassocierade resistenssubstitutioner.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för kobicistat med atazanavir eller darunavir utvärderades i en öppen fas 2/3-studie GS-US-216-0128 hos 21 hiv-1-infekterade virologiskt suppresserade pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år med en kreatininclearance som vid start beräknades till ≥ 90 ml/min. Patienter fick kobicistat 150 mg en gång dagligen tillsammans med antingen atazanavir 300 mg en gång dagligen (n = 14) eller darunavir 800 mg en gång dagligen (n = 7), vart och ett administrerat med en bakgrundsregim som innehöll två NRTI:er.

Patienternas genomsnittsålder var 14 år (intervall: 12 till 17), 62 % var pojkar, 38 % var asiater, 33 % var vita och 19 % var svarta. Vid start hade 20/21 patienter hiv-1-RNA i plasma < 50 kopior/ml och 1 patient hade hiv-1-RNA i plasma = 50 kopior/ml.

Hos patienter som behandlades med kobicistat + atazanavir var vid start medianvärdet av CD4+-celltal och CD4+% 770 celler/mm³ (intervall: 486 till 1 765) respektive 33 % (intervall: 23 % till 45 %). Vid vecka 48 hade 93 % (13/14) av patienterna behållit hiv-1-RNA < 50 kopior/ml och medianförändringen från start av CD4+-celltal och CD4+% var -60 celler/mm³ respektive -0,3 %. Hos patienter som behandlades med kobicistat + darunavir var vid start medianvärdet av CD4+-celltal och CD4+% 1 117 celler/mm³ (intervall: 658 till 2 416) respektive 45 % (intervall: 28 % till 56 %). Vid vecka 48 hade 86 % (6/7) av patienterna behållit hiv-1-RNA < 50 kopior/ml (1 patient hade saknade data) och medianförändringen från start av CD4+-celltal och CD4+% var -342 celler/mm³ respektive -6 %. Totalt sett var 3 av 21 patienter kvalificerade för resistensanalys; 1 patient visade ingen resistens i proteas eller omvänt transkriptas och 2 hade saknade data på grund av analysfel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för kobicistat för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hiv-1-infektion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av kobicistat med föda till hiv-1-infekterade patienter observerades maximala plasmakoncentrationer 4 timmar efter dosering för kobicistat. Genomsnittligt C_{max}, AUC_{tau} respektive

C_{trough} (genomsnitt \pm SD) vid steady-state efter flera doser av kobicistat till hiv-1-infekterade patienter ($n=68$), var $1,2 \pm 0,3 \mu\text{g/ml}$, $10,9 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ respektive $0,07 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$.

Ingen studie av effekten av föda utfördes för Tybost. I kliniska studier administrerades kobicistat samtidigt med atazanavir eller darunavir under icke-fastande förhållanden, i enlighet med produktresumén för dessa preparat. Det rekommenderas att Tybost administreras med föda.

Distribution

Kobicistat är till 97-98 % bundet till humana plasmaproteiner och genomsnittlig plasma:blod-kvot för läkemedelskoncentrationen var 2.

Metabolism

Kobicistat metaboliseras via CYP3A-(huvudväg)- och CYP2D6-(minde väg)-medierad oxidering och genomgår inte glukuronidering. Efter oral administrering av [^{14}C]kobicistat var 99 % av den cirkulerande radioaktiviteten i plasma oförändrat kobicistat. Låga nivåer av metaboliter observeras i urin och faeces och bidrar inte till kobicistats CYP3A-hämmande aktivitet.

Eliminering

Efter oral administrering av [^{14}C]kobicistat återfanns 86 % och 8,2 % av dosen i faeces respektive urin. Medianvärdet för terminal halveringstid i plasma för kobicistat efter administrering av Tybost är cirka 3-4 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen av kobicistat är icke-linjär och större än dosproportionell över intervallet 50 mg till 400 mg, vilket överensstämmer med en mekanismbaserad CYP3A-hämmare.

Äldre

Kobicistats farmakokinetik har inte utvärderats fullt ut hos äldre (65 år och äldre).

Kön

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken på grund av kön har identifierats för kobicistat.

Etnicitet

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken på grund av etnicitet har identifierats för kobicistat.

Pediatrik population

Hos pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år som fick kobicistat-boostat atazanavir ($n = 14$) eller darunavir ($n = 7$) i studien GS-US-216-0128 var exponeringarna för atazanavir och kobicistat (AUC_{tau} , C_{max} och C_{trough}) högre (24 % till 180 %) än hos vuxna. Ökningarna ansågs dock inte vara kliniskt signifikanta eftersom säkerhetsprofilerna var likartade hos vuxna och pediatrika patienter. Genomsnittet för darunavir C_{trough} var lägre (61 %) hos pediatrika patienter jämfört med vuxna men ansågs inte vara kliniskt signifikant baserat på förhållanden exponering-svar. Farmakokinetiken för kobicistat hos pediatrika patienter i åldern < 12 år eller < 35 kg har inte fastställts.

Nedsatt njurfunktion

En studie av farmakokinetiken för kobicistat utfördes på icke-hiv1-infekterade patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad kreatininclearance under 30 ml/min). Inga betydelsefulla skillnader i

kobicistats farmakokinetik observerades mellan patienter med gravt nedsatt njurfunktion och friska frivilliga, vilket överensstämmer med kobicistats låga njurclearance.

Nedsatt leverfunktion

Kobicistat metaboliseras och elimineras primärt av levern. En studie av farmakokinetiken för kobicistat utfördes på icke-hiv-1-infekterade patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Inga kliniskt relevanta skillnader i kobicistats farmakokinetik observerades mellan patienter med måttligt nedsatt funktion och friska frivilliga. Ingen dosjustering är nödvändig för kobicistat för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Effekten av gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) på farmakokinetiken för kobicistat har inte studerats.

Samtidig infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus

Kobicistat farmakokinetik har inte helt utvärderats hos patienter med samtidig infektion med hepatit B- och/eller C-virus.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Inga teratogena effekter observerades hos råttor och kanin i studier av utvecklingstoxicitet. Hos råttor inträffade ossifikationsförändringar i ryggraden och sternebra hos foster vid doser som orsakade signifikant maternell toxicitet.

Ex vivo-studier på kanin och *in vivo*-studier på hund tyder på att kobicistat har en liten potential för QT-förlängning, kan leda till en lätt förlängning av PR-intervallet och minska vänsterkammarfunktionen vid genomsnittliga koncentrationer som är minst 10 gånger högre än exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen 150 mg dagligen.

En långvarig karcinogenicitetsstudie av kobicistat på råttor visade tumorigen potential specifik för denna art som anses vara utan betydelse för människan. En långvarig karcinogenicitetsstudie på mus visade ingen karcinogen potential.

Den aktiva substansen kobicistat är beständig i miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Silikondioxid
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering

Para-orange aluminiumlack (E110)
Makrogol 3350 (E1521)
Polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad) (E1203)
Talk (E553B)
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av polyeten med hög densitet (HDPE) och barnskyddande förslutning av polypropen, innehållande 30 filmdragerade tabletter och torkmedel (kiselgel).

Förpackningsstorlekar som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter eller 3 burkar med 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 september 2013
Datum för den senaste förnyelsen: 26 juli 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ KARTONG OCH BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tybost 150 mg filmdragerade tabletter
kobicistat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg kobicistat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller para-orange aluminiumlack (E110), se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter
90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/872/001 30 filmdragerade tabletter
EU/1/13/872/002 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tybost [Bara på yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Bara på yttre förpackningen]

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}
[Bara på yttre förpackningen]

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tybost 150 mg filmdragerade tabletter kobicistat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tybost är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tybost
3. Hur du tar Tybost
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tybost ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tybost är och vad det används för

Tybost innehåller den aktiva substansen kobicistat.

Tybost används för att behandla infektion av humant immunbristvirus typ 1 (hiv-1), viruset som orsakar förvärvat immunbristsyndrom (aids). Det används till vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre som är infekterade med hiv och som:

- väger minst 35 kg (när Tybost ges tillsammans med atazanavir 300 mg) eller
- väger minst 40 kg (när Tybost ges tillsammans med darunavir 800 mg).

Tybost fungerar som en **booster** (*förstärkare*) av **atazanavir eller darunavir** (som båda är proteashämmare) för att förbättra deras effekt (se avsnitt 3 i denna bipacksedel).

Tybost behandlar inte din hiv direkt utan verkar genom att boosta nivåerna av atazanavir och darunavir i blodet. Det gör det genom att bromsa nedbrytningen av atazanavir och darunavir som då stannar kvar längre i kroppen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Tybost

Ta inte Tybost

- **om du är allergisk mot kobicistat** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 i denna bipacksedel).
- **Om du tar läkemedel som innehåller något av följande:**
 - **alfuzosin**, används för att behandla förstorad prostatakörtel
 - **amiodaron, kinidin**, används för att korrigera oregelbundna hjärtslag
 - **dabigatran**, används för att förhindra och behandla blodproppar
 - **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin**, används för att förhindra krampanfall
 - **rifampicin**, används för att förebygga och behandla tuberkulos och andra infektioner
 - **dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin**, används för att behandla migränhuvudvärk

- **johannesört** (*Hypericum perforatum*), ett naturläkemedel, används för depression och ångest
- **lovastatin, simvastatin**, används för att sänka kolesterolhalten i blodet
- **pimozid, lurasidon**, används för att behandla onormala tankar eller känslor
- **sildenafil**, används för att behandla pulmonell arteriell hypertension – en lungsjukdom som gör det svårt att andas
- **midazolam** (oralt administrerat), **triazolam**, används för att hjälpa dig sova och/eller minska ångest)

→ Om något av detta gäller dig, ska du inte ta Tybost och informera din läkare omedelbart.

Varningar och försiktighet

Din behandling med Tybost måste hela tiden följas upp av läkare.

Du kan fortfarande överföra hiv medan du tar detta läkemedel, även om risken minskas med effektiv antiretroviral behandling. Tala med din läkare om de försiktighetsåtgärder som behövs för att undvika att smitta andra människor. Detta läkemedel behandlar inte din hiv-infektion direkt. Du kan fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion. Du måste ha regelbunden kontakt med din läkare.

Tala med läkare innan du tar Tybost:

- **Om du tar en annan proteashämmare.** Tybost som tas tillsammans med atazanavir eller darunavir ska inte användas med något annat antiviralt läkemedel som behöver boostas.
- **Tala med läkare eller apotekspersonal om du har eller har haft en njursjukdom eller om tester visat att du har problem med njurarna.** Din läkare överväger noga om du ska behandlas med Tybost.
- **Tala med läkare eller apotekspersonal om du har eller har haft en allvarlig leversjukdom eller om tester visat att du har problem med levern.** Din läkare överväger noga om du ska behandlas med Tybost.

→ Om något av detta gäller dig, tala med läkaren innan du tar Tybost.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 12 år, eller som väger mindre än 35 kg (eller 40 kg), så som förklaras i avsnitt 3 i denna bipacksedel. Användning av Tybost hos barn under 12 år eller som väger mindre än 35 kg har inte studerats.

Andra läkemedel och Tybost

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kanske kommer att ta andra läkemedel. Tybost kan påverka eller påverkas av andra ämnen. Detta kan leda till att mängden Tybost eller andra läkemedel i blodet påverkas. Läkemedlen kanske då inte verkar på rätt sätt eller så kan eventuella biverkningar förvärras. I vissa fall kan läkaren behöva ändra dosen eller kontrollera mängden läkemedel i blodet.

Det finns vissa läkemedel som aldrig ska tas med Tybost.

Dessa står under rubriken ”Ta inte Tybost - Om du tar läkemedel som innehåller något av följande”.

Läkemedel som används för att behandla hiv-infektion:

Du ska inte ta Tybost med andra läkemedel som innehåller:

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

Tala med läkare om du tar

- **en annan proteashämmare**
- **efavirenz**
- **etravirin**
- **nevirapin**
- **maravirok**

→ **Informera läkaren** om du tar något av dessa hiv-läkemedel.

Andra typer av läkemedel:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol och flukonazol**, läkemedel som används för behandling av svampinfektioner
- **klaritromycin och rifabutin**, läkemedel som används för behandling av bakterieinfektioner som tuberkulos
- **dasatinib, nilotinib, vinblastin och vinkristin**, läkemedel som används för behandling av cancer
- **Kortikosteroider** inklusive **betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamkinolon**. Dessa läkemedel används för att behandla allergier, astma, inflammatoriska tarmsjukdomar, inflammationer i ögon, leder och muskler och andra inflammatoriska tillstånd. Om det inte finns några alternativ ska läkemedlet användas endast efter läkarbedömning och under noggrann övervakning av din läkare för biverkningar av kortikosteroider
- **metformin**, läkemedel som används för behandling av typ 2-diabetes
- **oral eller implanterade hormonella antikonceptionsmedel** som används för att förhindra graviditet
- **amlodipin, digoxin, diltiazem, disopyramid, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nikardipin, nifedipin, propafenon, timolol och verapamil**, läkemedel som används för behandling av hjärtbesvär
- **bosentan**, ett läkemedel som används för behandling av pulmonell arteriell hypertension
- **apixaban, edoxaban, rivaroxaban och warfarin**, läkemedel som används för att förhindra och behandla blodproppar
- **salmeterol**, ett läkemedel som används för behandling av astma
- **atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin och rosuvastatin**, läkemedel som används för att sänka kolesterolhalten i blodet
- **sildenafil** och **vardenafile**, läkemedel som används för behandling av impotens och **tadalafil**, ett läkemedel som används för behandling av impotens och pulmonell hypertension
- **trazodon**, ett läkemedel som används för behandling av depression
- **ciklosporin, sirolimus och takrolimus**, läkemedel som används för att kontrollera kroppens immunförsvar efter en transplantation
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, perfenazin, risperidon, tiordiazin, eller zolpidem**, läkemedel som används för behandling av sjukdomar i nervsystemet
- **kolchicin**, ett läkemedel som används för behandling av gikt

→ **Informera läkaren** om du tar något av dessa läkemedel.

→ **Tala om för läkaren om du tar något av dessa eller andra läkemedel.** Du ska inte avbryta behandlingen utan att tala med din läkare.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel

- **Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.** Gravida kvinnor ska inte ta Tybost med atazanavir eller darunavir. Mängden av detta läkemedel i blodet kan minska under graviditeten, vilket kan göra att det slutar verka ordentligt.

- **Amma inte under behandling med Tybost.** Det är okänt om den aktiva substansen i detta läkemedel kan passera över i människans bröstmjölks. Om du är en hiv-inficerad kvinna ska du inte amma ditt spädbarn för att undvika överföring av hiv till barnet genom bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Några patienter har rapporterat yrsel när Tybost togs samtidigt med atazanavir eller darunavir. Om du blir påverkad när du tar Tybost ska du inte köra bil och inte använda några verktyg eller maskiner.

Tybost innehåller para-orange aluminiumlack (E110)

Tala om för läkaren om du är allergisk mot para-orange aluminiumlack (E110). Tybost innehåller para-orange aluminiumlack som kan ge allergiska reaktioner.

3. Hur du tar Tybost

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos för vuxna:

- **En tablett om dagen via munnen tillsammans med föda.** Du får inte tugga, krossa eller dela tablett.
- **Tybost måste tas tillsammans med atazanavir (300 mg) eller darunavir (800 mg).**

Rekommenderad dos för ungdomar i åldern 12 till under 18 år:

- **En tablett varje dag via munnen, i samband med mat.** Tabletten får inte tuggas, krossas eller delas.
- När Tybost tas tillsammans med **atazanavir (300 mg)** måste ungdomar **väga minst 35 kg.**
- När Tybost tas tillsammans med **darunavir (800 mg)** måste ungdomar **väga minst 40 kg.**

Ta alltid den dos som läkaren har ordinerat för att garantera att läkemedlet är effektivt. Ändra inte dosen såvida inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har tagit för stor mängd av Tybost

Om du av misstag tar mer än den ordinerade dosen av Tybost kan risken för biverkningar med detta läkemedel öka (se avsnitt 4 i denna bipacksedel).

Kontakta omedelbart din läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Spara burken så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Tybost

Det är viktigt att du inte missar någon dos Tybost.

Om du missar en dos och märker det:

- **inom 12 timmar** efter den tidpunkt då du brukar ta Tybost, måste du ta tablett så snart som möjligt. Tabletten måste alltid tas med föda. Ta sedan nästa dos som vanligt i kombination med atazanavir eller darunavir.
- **12 timmar eller mer** efter den tidpunkt då du brukar ta Tybost, ta inte den missade dosen. Vänta och ta nästa dos med föda vid dess ordinarie tidpunkt.

Sluta inte att ta Tybost

Sluta inte att ta Tybost utan att prata med din läkare. Om du slutar att ta Tybost och atazanavir eller darunavir kan det allvarligt påverka framgången med framtida behandling som din läkare förskriver.

Se till att alltid ha tillräckligt med Tybost så att du inte blir utan. När ditt förråd av Tybost börjar ta slut, skaffa mer från läkaren eller apotekspersonalen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hiv-infektion är det inte alltid möjligt att veta vilka av de oönskade effekterna som orsakas av Tybost, av andra läkemedel som du tar eller av hiv-sjukdomen. Följande biverkningar kan förekomma när Tybost tas tillsammans med atazanavir.

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- illamående
- gul hy och/eller gula ögonvitor (*gulsot*)

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- högt blodsocker (*hyperglykemi*)
- ökad aptit, smakförändringar, muntorrhet
- huvudvärk, yrsel
- kräkningar, diarré, magont, problem med matsmältning vilket orsakar smärta efter måltid (*dyspepsi*), känsla av uppsvälldhet, gasbildning (*flatulens*)
- ökade nivåer av bilirubin i blodet (*hyperbilirubinemi*)
- hudutslag
- sömnsvårighet, onormala drömmar, sömnighet, trötthet

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- blod i urinen (*hematuri*)
- protein i urinen (*proteinuri*)
- nedstämdhet
- klåda
- muskelvärk, svaghet
- njurstenar
- feber
- sömnstörning

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

För mer information om biverkningarna av atazanavir eller darunavir, se bipacksedlarna för dessa läkemedel.

5. Hur Tybost ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter {EXP}. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är kobicistat. En filmdragerad tablett innehåller 150 mg kobicistat.

Övriga innehållsämnen är

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, silikondioxid.

Filmdragering

Para-orange aluminiumlack (E110), makrogol 3350 (E1521), polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad) (E1203), talk (E553B), titandioxid (E171), gul järnoxid (E172) (se avsnitt 2 i denna bipacksedel).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tybost filmdragerade tabletter är orange, runda, bikonvexa tabletter, präglade på ena sidan med ”GSI” och med slät yta på andra sidan.

Tybost tillhandahålls i burkar som innehåller 30 tabletter (med torkmedel i form av kiselgel i dospåse eller behållare som måste förvaras i burken för att skydda tabletterna mot fukt). Torkmedlet (kiselgel) finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för kobicistat är CHMP:s slutsatser följande:

Under denna rapporteringsperiod publicerades en artikel av *Momper et al*, Pharmacokinetics of Atazanavir Boosted with Cobicistat During Pregnancy and Postpartum, IDSA 2019 {Momper 2019}, som beskrev resultaten av studien IMPAACT P1026s. I denna studie visade rapporterade farmakokinetikdata lägre exponering för kobicistat (COBI) och atazanavir (ATV) när kobicistat (COBI) användes som förstärkningsdos med ATV under graviditet, särskilt i den andra och tredje trimestern, jämfört med efter förlossningen. Den här upptäckten stämde överens med tidigare studier som visade lägre exponering för elvitegravir (EVG) och darunavir (DRV) efter att de användes med COBI som en förstärkningsdos under graviditet {Best 2017, Momper 2018}.

”Company Core Data Sheets” (CCDS) för COBI uppdaterades tidigare för att inkludera uttalandet att lägre exponering för COBI har rapporterats under graviditet och att virusnivåerna i gravida kvinnor ska övervakas noga (rapporterades i en tidigare säkerhetsrapport för COBI [27 augusti 2017-26 augusti 2018]). Till följd av detta har innehavaren av godkännandet för försäljning lämnat in ett förslag att uppdatera produktresumén och bipacksedeln för COBI, som har försetts med mindre ändringar.

Observera att detta förslag att uppdatera produktresumén för Tybost stämmer överens med den tidigare godkända uppdateringen om graviditet avseende användning av darunavir och kobicistat under graviditet (procedur EMEA/H/C/002572/WS1401/0044), och med den nyligen godkända uppdateringen om graviditet i produktinformationen för EVOTAZ (atazanavir/kobicistat) (procedur EMEA/H/C/003904/II/0030).

Med anledning av detta, och i enlighet med förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning, uppdateras produktresumén och bipacksedeln för läkemedel som innehåller kobicistat för att lägga till en varning om att inte inleda behandling med atazanavir/kobicistat under graviditet, och att byta till en alternativ behandling för kvinnor som blir gravida under behandling med atazanavir/kobicistat. På grund av detta ska den nuvarande rekommendationen att kobicistat och atazanavir endast ska användas under graviditet om de potentiella fördelarna rättfärdigar den potentiella risken för foster och moder raderas.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för kobicistat anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller kobicistat är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.