

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tybost 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg kobisistaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 59 mikrogrammaa paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Oranssi, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, halkaisijaltaan 10,3 mm, toisella puolella merkintä "GSI" ja toisella puolella ei merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tybost on tarkoitettu käytettäväksi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon osana käytettävän atatsanaviirin (300 mg kerran päivässä) tai darunaviirin (800 mg kerran päivässä) farmakokinetiikan tehostajana ihmisen immuunikatovirus 1 (HIV-1) -infektiota sairastavilla aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, jotka

- painavat vähintään 35 kg (jos samanaikaisesti annetaan atatsanaviiria) tai
- painavat vähintään 40 kg (jos samanaikaisesti annetaan darunaviiria).

Ks. kohdat 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Koska Tybost-valmistetta käytetään yhdessä atatsanaviirin tai darunaviirin kanssa, on tutustuttava atatsanaviirin tai darunaviirin valmisteyhteenvetoon.

Tybost-valmiste on otettava kerran päivässä suun kautta, ruoan kanssa.

Tybost-valmisteen sekä samaan aikaan käytettävän proteaasin estäjän, atatsanaviirin tai darunaviirin, annokset on esitetty taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1: Annostusohjelmat aikuisille

Tybost-annos	HIV-1-proteaasin estäjän annos
150 mg kerran päivässä	Atatsanaviiri 300 mg kerran päivässä
	Darunaviiri 800 mg kerran päivässä

Taulukko 2: Annostusohjelmat vähintään 12-vuotiaille, vähintään 35 kg painaville nuorille

Paino (kg)	Tybost-annos	HIV-1-proteasasin estäjän annos
≥ 40	150 mg kerran päivässä	Atatsanaviiri 300 mg kerran päivässä
		Darunaviiri 800 mg kerran päivässä
35 – < 40	150 mg kerran päivässä	Atatsanaviiri 300 mg kerran päivässä

Jos potilas unohtaa ottaa Tybost-annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Tybost-tablettinsa ruoan kanssa mahdollisimman pian ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti yhdessä atatsanaviirin tai darunaviirin kanssa. Jos potilas unohtaa ottaa Tybost-annoksen ja muistaa sen vasta yli 12 tunnin kuluttua, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Tietoja, joiden perusteella voitaisiin tehdä annostussuositus yli 65-vuotiaille potilaille, ei ole käytettävissä (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Kobisistaatin annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien potilaat, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta. Kobisistaattia ei ole tutkittu potilailla, jotka saavat dialyysihoitoa, minkä vuoksi näille potilaille ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Kobisistaatin on osoitettu pienentävän arvioitua kreatiniinipuhdistumaa estämällä kreatiniinin erittymistä munuaistiehyistä. Kobisistaatin antoa ei saa aloittaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 70 ml/min, jos samanaikaisesti annettu lääke (esim. emtrisitabiini, lamivudiini, tenofoviiridisoproksiili tai adefoviiri) vaatii annoksen muuttamista kreatiniinipuhdistuman mukaan. Ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2.

Heikentynyt maksan toiminta

Kobisistaatin annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi (Child Pugh -luokka A) tai kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta (Child Pugh -luokka B). Kobisistaattia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child Pugh -luokka C). Siksi Tybost-valmisteen käyttöä ei suositella näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa annetun kobisistaatin turvallisuutta ja tehoa 0 – < 12 vuoden ikäisten tai alle 35 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Samanaikaisesti darunaviirin kanssa annetun kobisistaatin turvallisuutta ja tehoa 0 – < 12 vuoden ikäisten tai alle 40 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tybost-tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta, ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Kalvopäällysteistä tablettia ei saa pureskella tai murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma on voimakkaasti CYP3A:sta riippuvaista ja joiden suureen pitoisuuteen plasmassa liittyy vakavia ja/tai hengenvaarallisia tapahtumia. Siksi Tybost-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti muun muassa seuraavien lääkevalmisteiden kanssa (luettelo ei ole kattava) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5):

- alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavat lääkeaineet: alfutsosiini
- rytmihäiriölääkkeet: amiodaroni, kinidiini
- torajyväjohdannaiset: dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini
- HMG Co-A-reduktaasin estäjät: lovastatiini, simvastatiini
- neuroleptit/psykoosilääkkeet: pimotsidi, lurasidoni
- PDE-5:n estäjät: sildenafili, jota käytetään pulmonaalihypertension hoitoon
- sedatiivit/unilääkkeet: suun kautta annettava midatsolaami, triatsolaami.

Terapeuttisen vaikutuksen mahdollisen heikkenemisen vuoksi samanaikainen käyttö on vasta-aiheista sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita CYP3A:n induktoreja. Siksi Tybost-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti muun muassa seuraavien lääkevalmisteiden kanssa (luettelo ei ole kattava) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5):

- kouristuslääkkeet: karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini
- mykobakteerilääkkeet: rifampisiini
- rohdosvalmisteet: mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

Samanaikainen käyttö dabigatraanieteksilaatin, P-glykoproteiinin (P-gp) substraatin, kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Samanaikainen anto muiden lääkevalmisteiden kanssa

Kobisistaatti on voimakas, palautumaton CYP3A-estäjä ja CYP3A-substraatti.

Samanaikaisesti kobisistaatin kanssa käytettäessä havaittiin korkeampia pitoisuuksia plasmassa CYP3A-entsyymien kautta metaboloituvilla lääkevalmisteilla (mukaan lukien atatsanaviiri ja darunaviiri). Samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden korkeammat pitoisuudet plasmassa voivat lisätä tai pidentää näiden valmisteiden terapeuttista vaikutusta tai haittavaikutuksia. CYP3A-entsyymien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden korkeammat pitoisuudet plasmassa saattavat aiheuttaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia tapahtumia (ks. kohta 4.3). Kobisistaatin antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on yksi tai useampia CYP3A-entsyymien välityksellä muodostuvia aktiivisia metaboliitteja, saattaa pienentää näiden aktiivisten metaboliittien pitoisuuksia plasmassa ja mahdollisesti johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen.

Kobisistaatin antaminen samanaikaisesti CYP3A-entsyymien toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden kanssa, on vasta-aiheista tai käyttöä ei suositella (ks. kohdat 4.3 ja 4.5), koska kobisistaatin pienemmät pitoisuudet plasmassa voivat johtaa pitoisuuksiin plasmassa, jotka ovat riittämättömät atatsanaviirin tai darunaviirin riittävän farmakokinetiikan tehostamiseen saavuttamiseen.

Kobisistaatin ja CYP3A-entsyymiä estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa pienentää kobisistaatin puhdistumaa johtaen kobisistaatin suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa (ks. kohta 4.5).

Kobisistaatti on heikko CYP2D6-estäjä ja metaboloituu vähäisessä määrin CYP2D6-entsyymien kautta. Samanaikainen käyttö kobisistaatin kanssa voi lisätä CYP2D6-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Kobisistaatti estää kuljettajaproteiineja p(P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 ja OATP1B3). Kobisistaatin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden

kuljettajaproteiinien substraatteja, voi johtaa samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksien nousuun plasmassa (ks. kohta 4.5).

Toisin kuin ritonaviiri, kobisistaatti ei ole CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- tai UGT1A1-entsyymien indusoija. Jos farmakokinetiikan tehostajaksi vaihdetaan ritonaviiriin sijaan kobisistaatti, kobisistaattihoidon ensimmäisten kahden viikon aikana on noudatettava varovaisuutta, etenkin jos samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden annoksia on titrattu tai säädetty käytettäessä farmakokinetiikan tehostajana ritonaviiria (ks. kohta 4.5).

Raskauden ehkäisyyn liittyvät vaatimukset

Etinyyliestradiolin pitoisuus plasmassa pienenee, kun drospirenonia/etinyyliestradiolia annetaan samanaikaisesti darunaviiriin/kobisistaatin kanssa. Vaihtoehtoisen tai lisäehkäisy menetelmän käyttö on suositeltavaa, jos potilas käyttää estrogeenipohjaista ehkäisyvalmistetta samanaikaisesti darunaviiriin/kobisistaatin kanssa.

Drospirenonin pitoisuus plasmassa suurenee, kun drospirenonia/etinyyliestradiolia annetaan samanaikaisesti atatsanaviiriin/kobisistaatin tai darunaviiriin/kobisistaatin kanssa. Jos drospirenonia/etinyyliestradiolia annetaan samanaikaisesti atatsanaviiriin/kobisistaatin tai darunaviiriin/kobisistaatin kanssa, kliinistä seuranta suositellaan mahdollisen hyperkalemian varalta.

Saatavilla ei ole tietoja, joiden perusteella voitaisiin antaa suosituksia atatsanaviiriin/kobisistaatin tai darunaviiriin/kobisistaatin käytöstä muiden suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa. Vaihtoehtoisten ehkäisy menetelmien käyttöä on harkittava (ks. kohta 4.5).

Tybost-valmisteen ja antiretroviraalisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Samanaikaisesti Tybost-valmisteen kanssa on annettava joko 300 mg atatsanaviiria kerran päivässä tai 800 mg darunaviiria kerran päivässä (ks. kohta 4.2). Turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu kobisistaatin käyttöön joko atatsanaviiriin tai darunaviiriin kanssa muuta annostusohjelmaa käytettäessä. Antiviraalista tehoa koskevia, satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista saatuja tietoja on olemassa kobisistaatilla tehostetusta atatsanaviirista, mutta ei kobisistaatilla tehostetusta darunaviirista (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Tybost-valmistetta ei pidä käyttää muiden HIV-1- proteaasin estäjien tai muun tehostusta vaativan antiretroviraalisen lääkevalmisteen farmakokinetiikan tehostamiseen, koska annostussuosituksia tällaiseen yhteiskäyttöön ei ole vahvistettu ja käyttö saattaa johtaa antiretroviraalisten lääkevalmiste(id)en riittämättömään pitoisuuteen plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.2).

Kobisistaatin ja atatsanaviiriin tai darunaviiriin yhdistelmää ei pidä käyttää samanaikaisesti muun sellaisen antiretroviraalisen lääkkeen kanssa, joka vaatii farmakokinetiikan tehostamista CYP3A4-estäjällä tarvittavan terapeuttisen pitoisuuden saavuttamiseksi plasmassa (ts. muu proteaasin estäjä). Tällaisille yhdistelmille ei ole vahvistettu annostussuosituksia ja yhdistelmän samanaikainen käyttö saattaa johtaa atatsanaviiriin, darunaviiriin ja/tai muun farmakokinetiikan tehostajaa vaativan antiretroviraalisen lääkkeen pitoisuuden alenemiseen plasmassa ja sitä kautta antiviraalisen aktiivisuuden menetykseen ja resistenssin kehittymiseen.

Tybost-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä muiden kobisistaattia sisältävien lääkevalmisteiden tai ritonaviiriin kanssa, sillä kobisistaatin ja ritonaviiriin vaikutus CYP3A-entsyymiin on samankaltainen.

Vaikutukset arvioitua kreatiniinin puhdistumaan

Kobisistaatin on osoitettu pienentävän arvioitua kreatiniinin puhdistumaa estämällä kreatiniinin erittymistä munuaistiehyistä. Tämä vaikutus seerumin kreatiniinin, mikä johtaa arvioitua kreatiniinin puhdistuman vähenemiseen, tulee huomioida annettaessa kobisistaattia potilaille, joiden arvioitua kreatiniinipuhdistumaa käytetään viitteenä heidän kliinisen hoitonsa määrityksessä, mukaan lukien samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden annosten muuttaminen.

Tybost-valmisteen antoa ei saa aloittaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 70 ml/min, jos yhden tai useamman samanaikaisesti annetun lääkkeen annosta on muutettava kreatiniinipuhdistuman mukaan (esim. emtrisitabiini, lamivudiini, tenofoviiridisoproksiili tai adefoviiri). Ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2.

Tämänhetkiset tiedot eivät riitä sen määrittämiseen, suurentaako tenofoviiridisoproksiilin ja kobisistaatin samanaikainen anto munuaisiin liittyvien haittavaikutusten riskiä verrattuna hoito-ohjelmiin, joissa tenofoviiridisoproksiilia käytetään ilman kobisistaattia.

Maksasairaus

Kobisistaattia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child Pugh-luokka C). Siksi Tybost-valmisteen käyttöä ei suositella näille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Raskaus

On osoitettu, että hoito kobisistaatilla ja atatsanaviirilla tai darunaviirilla toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana johtaa pienentyneeseen atatsanaviiri- tai darunaviirialtistukseen verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan. Kobisistaattipitoisuus pienenee eikä sen aikaansaama tehostava vaikutus ole välttämättä riittävä. Merkittävä atatsanaviiri- tai darunaviirialtistuksen pieneneminen saattaa johtaa virologiseen epäonnistumiseen ja äidistä lapseen tapahtuvan HIV-tartunnan suurentuneeseen riskiin. Sen vuoksi hoitoa kobisistaatilla ja atatsanaviirilla tai darunaviirilla ei saa aloittaa raskauden aikana, ja kobisistaatti- ja atatsanaviiri- tai darunaviirihoidon aikana raskaaksi tuleva nainen on siirrettävä saamaan vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6). Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavaa darunaviiria voidaan harkita vaihtoehtoisena hoitona.

Apuaineet

Tybost sisältää paraoranssi-atsoväriä (E110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kobisistaatti on voimakas, palautumaton CYP3A-estäjä ja CYP3A-substraatti. Samanaikaisesti kobisistaatin kanssa käytettäessä havaittiin korkeampia pitoisuuksia plasmassa CYP3A-entsyymien kautta metaboloituvilla lääkevalmisteilla (mukaan lukien atatsanaviiri ja darunaviiri). Kobisistaatin antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on yksi tai useampia CYP3A-entsyymien välityksellä muodostuvia aktiivisia metaboliitteja, saattaa pienentää näiden aktiivisten metaboliittien pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.4).

Kobisistaatti on heikko CYP2D6-estäjä ja metaboloituu vähäisessä määrin CYP2D6-entsyymien kautta. Samanaikainen käyttö kobisistaatin kanssa voi lisätä CYP2D6-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Kobisistaatti estää kuljettajaproteiineja P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 ja OATP1B3. Tybost-valmisteen samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden kuljettajaproteiinien substraatteja, voi johtaa samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksien nousuun plasmassa (ks. kohta 4.4).

Kobisistaatin ei uskota toimivan CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- tai CYP2C19-estäjänä.

Kobisistaatin ei uskota toimivan CYP3A4- tai P-gp (MDR1) -induktorina.

Toisin kuin ritonaviiri, kobisistaatti ei ole CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- tai UGT1A1-entsyymien indusoija. Jos farmakokinetiikan tehostajaksi vaihdetaan ritonaviirin sijaan

kobisistaatti, Tybost-hoidon ensimmäisten kahden viikon aikana on noudatettava varovaisuutta, etenkin jos samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden annoksia on titrattu tai säädetty käytettäessä farmakokinetiikan tehostajana ritonaviiria (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö vasta-aiheista

Lääkevalmisteet, jotka metaboloituvat suuressa määrin CYP3A-entsyymien kautta ja joilla on runsas alkureitin metabolia, näyttävät olevan kaikkein herkimpiä merkittävälle altistuksen suurenemiselle käytettäessä samanaikaisesti kobisistaatin kanssa. Kobisistaatin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kuten esimerkiksi dihydroergotamiini, ergotamiini, ergometriini, suun kautta annettava midatsolaami, triatsolaami, amiodaroni, kinidiini, pimotsidi, lurasidoni, alfutsosiini, simvastatiini, lovastatiini ja sildenafili, joiden puhdistuma on erittäin riippuvainen CYP3A-entsyymistä ja joilla pitoisuuden suurenemiseen plasmassa liittyy vakavia ja/tai hengenvaarallisia tapahtumia, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kobisistaatin ja CYP3A-entsyymiä voimakkaasti indusoivien lääkevalmisteiden (kuten mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), rifampisiini, karbamatsipiini, fenobarbitaali, fenytoiini) samanaikainen käyttö saattaa johtaa pienentyneisiin kobisistaatin ja siten myös tehostetun atatsanaviirin tai darunaviirin pitoisuuksiin plasmassa, mikä puolestaan saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja mahdollisesti resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kobisistaatin ja CYP3A-entsyymiä kohtalaisesti tai heikosti indusoivien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa pienentyneisiin kobisistaatin ja siten myös tehostetun atatsanaviirin tai darunaviirin pitoisuuksiin plasmassa, mikä puolestaan saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja mahdollisesti resistenssin kehittymiseen. Joitakin esimerkkejä ovat mm. etraviriini, efavirentsi, nevirapiini ja bosentaani (ks. taulukko 3).

Kobisistaatin ja CYP3A-entsyymiä estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa kobisistaatin suurentuneeseen pitoisuuteen plasmassa. Joitakin esimerkkejä ovat mm. itrakonatsoli, ketokonatsoli ja vorikonatsoli (ks. taulukko 3).

Kobisistaatin ja atatsanaviirin tai darunaviirin yhdistelmää ei pidä käyttää samanaikaisesti muun sellaisen antiretroviraalisen lääkkeen kanssa, joka vaatii farmakokinetiikan tehostamista CYP3A4-estäjällä tarvittavan terapeuttisen pitoisuuden saavuttamiseksi plasmassa (ts. muu proteaasin estäjä). Tällaisille yhdistelmille ei ole vahvistettu annostussuosituksia ja yhdistelmän samanaikainen käyttö saattaa johtaa atatsanaviirin, darunaviirin ja/tai muun farmakokinetiikan tehostajaa vaativan antiretroviraalisen lääkkeen pitoisuuden alenemiseen plasmassa ja sitä kautta antiviraalisen aktiivisuuden menetykseen ja resistenssin kehittymiseen.

Muut yhteisvaikutukset

Alla olevassa taulukossa 3 esitetään kobisistaatin ja mahdollisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (taulukossa "↑" = suurenee, "↓" = pienenee, "↔" = ei muutosta). Kuvatut yhteisvaikutukset perustuvat joko lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksiin tai ennakoituihin yhteisvaikutuksiin sen mukaan, miten merkittävän yhteisvaikutuksen oletetaan olevan, ja kuinka mahdollisia vakavat ja/tai hengenvaaralliset haittavaikutukset tai tehon menetys ovat.

Jos haluat lisätietoja atatsanaviiriin tai darunaviiriin liittyvistä yhteisvaikutuksista, tutustu näiden lääkevalmisteiden valmisteyhtenvetoihin käyttäessäsi Tybost-valmistetta.

Taulukko 3: Kobisistaatin ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Kobisistaatti 150 mg:n ja atatsanaviirin tai darunaviirin samanaikaista käyttöä koskeva suositus
ANTIRETROVIRAALILÄÄKKEET		
Nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)		
Tenofoviiridisoproksiili ¹	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja kobisistaatin samanaikaisen käytön odotetaan suurettavan tenofoviirin pitoisuutta plasmassa.</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 23 % C_{max}: ↑ 55 %</p>	Pitoisuuden suurentumista ei pidetä kliinisesti merkitsevänä eikä se vaadi tenofoviiridisoproksiiliannoksen muuttamista.
Muut kuin nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)		
Efavirensi (600 mg kerta-annoksena)	<p>Efavirensin ja kobisistaatin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa.</p> <p>Efavirensi: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 13 % C_{min}: EM</p>	Kobisistaatin pitoisuuksien pieneneminen plasmassa saattaa pienentää atatsanaviirin tai darunaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikentymiseen ja resistenssin kehittymiseen. Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Etraviriini	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Etraviriinin ja kobisistaatin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa.</p>	Kobisistaatin pitoisuuksien pieneneminen plasmassa saattaa pienentää atatsanaviirin tai darunaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikentymiseen ja resistenssin kehittymiseen. Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Nevirapiini	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Nevirapiinin ja kobisistaatin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa.</p> <p>Nevirapiinin pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua, kun lääkevalmistetta käytetään samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.</p>	Kobisistaatin pitoisuuksien pieneneminen plasmassa saattaa pienentää atatsanaviirin tai darunaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikentymiseen ja resistenssin kehittymiseen. Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Rilpiviriini	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Rilpiviriinin ja kobisistaatin samanaikaisen käytön odotetaan suurettavan rilpiviriinin pitoisuutta plasmassa.</p> <p>Rilpiviriinin ei odoteta vaikuttavan kobisistaatin pitoisuuteen plasmassa.</p>	Rilpiviriiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun sitä käytetään samanaikaisesti atatsanaviirin/kobisistaatin tai darunaviirin/kobisistaatin kanssa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Kobisistaatti 150 mg:n ja atatsanaviirin tai darunaviirin samanaikaista käyttöä koskeva suositus
CCR5-antagonistit		
Maraviroki	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Maraviroki on CYP3A-substraatti ja sen pitoisuus plasmassa suurenee, kun sitä käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A-estäjien kanssa.</p>	Kun maravirokia ja Tybost-valmistetta käytetään samanaikaisesti, potilaiden tulee saada maravirokia 150 mg kahdesti päivässä. Lisätietoja on maravirokin valmisteyhteenvedossa.
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Sienilääkkeet		
Ketokonatsoli	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Ketokonatsolin ja/tai kobisistaatin pitoisuudet voivat suurentua annettaessa samanaikaisesti kobisistaattia.</p>	Kun ketokonatsolia annetaan Tybost-valmisteen kanssa, ketokonatsolin vuorokausiannos saa olla korkeintaan 200 mg/vrk. Annettaessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti on syytä noudattaa varovaisuutta, ja kliininen seuranta on suositeltavaa.
Itrakonatsoli Vorikonatsoli Posakonatsoli Flukonatsoli	<p>Itrakonatsolin, flukonatsolin ja posakonatsolin pitoisuudet voivat suurentua annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.</p> <p>Vorikonatsolin pitoisuudet voivat suurentua tai pienentyä annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.</p>	<p>Kliinistä seuranta suositellaan annettaessa samanaikaisesti Tybost-valmisteen kanssa.</p> <p>Kun itrakonatsolia annetaan samanaikaisesti kobisistaatin kanssa, itrakonatsolin vuorokausiannos saa olla korkeintaan 200 mg/vrk.</p> <p>Vorikonatsolia ei pidä käyttää, ellei mahdollisia hyötyjä pidetä suurempina kuin plasmassa oleviin pitoisuuksiin kohdistuvien ennalta arvaamattomien vaikutusten riskiä.</p>
Antimykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini (150 mg joka toinen päivä/elvitegraviiri (150 mg kerran päivässä)/kobisistaatti (150 mg kerran päivässä))	<p>CYP3A-entsyymejä voimakkaasti indusoivan rifabutiinin samanaikainen anto voi merkittävästi pienentää kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa.</p> <p>Kobisistaatti: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 66 %</p> <p>Rifabutiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>25-O-desasetyyli-rifabutiini: AUC: ↑ 525 % C_{max}: ↑ 384 % C_{min}: ↑ 394 %</p>	Kobisistaatin ja rifabutiinin samanaikaista antoa ei suositella. Jos tätä yhdistelmää on käytettävä, rifabutiinin suositeltava annos on 150 mg 3 kertaa viikossa tiettyinä päivinä (esimerkiksi maanantai-keskiviikko-perjantai). Rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten, mukaan luettuina neutropenia ja uveiitti, tehostettu seuranta on suositeltavaa, koska desasetyyli-rifabutiinialtistuksen odotetaan kasvavan. Rifabutiinin annoksen pienentämistä edelleen ei ole tutkittu. On huomattava, että kaksi kertaa viikossa annettava 150 mg:n annos ei ehkä anna optimaalista rifabutiinialtistusta, jolloin riskinä on resistenssin muodostuminen rifabutiinille sekä hoidon epäonnistuminen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Kobisistaatti 150 mg:n ja atatsanaviirin tai darunaviirin samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Makrolidiantibiootit		
Klaritromysiini	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Klaritromysiinin pitoisuudet voivat nousta annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.</p>	<p>Klaritromysiinin pitoisuudet voivat nousta annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa. Vaihtoehtoisia antibiootteja tulee harkita annettaessa samanaikaisesti atatsanaviirin/kobisistaatin kanssa. Tarkasta atatsanaviirin annostussuositukset sen valmisteyhteenvedosta.</p> <p>Kun klaritromysiinia annetaan samanaikaisesti darunaviirin/kobisistaatin kanssa, darunaviirin annostussuositukset tulee tarkastaa sen valmisteyhteenvedosta.</p>
ANTINEOPLASTISET LÄÄKKEET		
Dasatinibi Nilotinibi Vinblastiini Vinkristiini	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet voivat nousta annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.</p>	<p>Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet voivat nousta annettaessa samanaikaisesti Tybost-valmisteen kanssa, mikä voi johtaa näihin syöpälääkkeisiin tavallisesti liitettyjen haittavaikutusten lisääntymiseen.</p>
GLUKOKORTIKOIDIT		
Kortikosteroidit		
Pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvat kortikosteroidit (kuten beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni ja triamsinoloni).	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua, kun niitä käytetään samanaikaisesti kobisistaatin kanssa, mikä pienentää kortisolin pitoisuutta seerumissa.</p>	<p>Kobisistaatin samanaikainen käyttö CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien (esim. flutikasonipropionaatin tai muiden inhaloitavien tai nenään annosteltavien kortikostereoidien) kanssa saattaa suurentaa systeemisten kortikosteroidivaikutusten, kuten Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaisten toiminnan heikkenemisen, riskiä.</p> <p>CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei potilaalle koitua hyöty ole riskejä suurempi. Tällöin potilasta on seurattava systeemisten kortikosteroidivaikutusten varalta. Erityisesti pitkäaikaisessa käytössä on harkittava vaihtoehtoisten, CYP3A-välitteisestä metaboliasta vähemmän riippuvaisten kortikostereoidien, kuten nenään annosteltavan tai inhaloitavan beklometasonin, käyttöä.</p> <p>Jos samanaikaisesti käytetään iholle annettavaa kortikosteroidia, joka on herkkä CYP3A:n estolle, kortikosteroidin systeemistä imeytymistä lisäävät olosuhteet tai käyttötarkoitukset on tarkistettava kyseisen valmisteen valmistetiedoista.</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Kobisistaatti 150 mg:n ja atatsanaviirin tai darunaviirin samanaikaista käyttöä koskeva suositus
SUUN KAUTTA OTETTAVAT DIABETESLÄÄKKEET		
Metformiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kobisistaatti estää reversiibelisti MATE1:aa ja metformiinin pitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Tybost-valmistetta käyttävien potilaiden tarkka seuranta ja metformiiniannoksen muuttaminen on suositeltavaa.
HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET		
Metadoni	Metadoni: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Metadoniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Buprenorfiini/naloksoni	Buprenorfiini: AUC: ↑ 35 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66 % Naloksoni: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 %	Kobisistaatin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET		
Drospirenoni/etinyyli-estradioli (3 mg / 0,02 mg:n kerta-annos)/darunaviiri (800 mg kerran vuorokaudessa)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)	Drospirenoni: AUC: ↑ 58 % C _{max} : ↔ C _{min} : EL Etinyyliestradioli: AUC: ↓ 30 % C _{max} : ↔ C _{min} : EL	Etinyyliestradiolin pitoisuus plasmassa pienenee, kun drospirenonia/etinyyliestradiolia annetaan samanaikaisesti darunaviirin/kobisistaatin kanssa. Vaihtoehtoisen tai lisäehkäisy menetelmän käyttö on suositeltavaa, jos potilas käyttää estrogeenipohjaista ehkäisyvalmistetta samanaikaisesti darunaviirin/kobisistaatin kanssa. Drospirenonin pitoisuus plasmassa suurenee, kun drospirenonia/etinyyliestradiolia annetaan samanaikaisesti darunaviirin/kobisistaatin kanssa. Jos drospirenonia/etinyyliestradiolia annetaan samanaikaisesti darunaviirin/kobisistaatin kanssa, kliinistä seuranta suositellaan mahdollisen hyperkalemian varalta.
Drospirenoni/etinyyli-estradioli (3 mg / 0,02 mg:n kerta-annos)/atatsanaviiri (300 mg kerran vuorokaudessa)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)	Drospirenoni: AUC: ↑ 130 % C _{max} : ↔ C _{min} : EL Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : EL	Drospirenonin pitoisuus plasmassa suurenee, kun drospirenonia/etinyyliestradiolia annetaan samanaikaisesti atatsanaviirin/kobisistaatin kanssa. Jos drospirenonia/etinyyliestradiolia annetaan samanaikaisesti atatsanaviirin/kobisistaatin kanssa, kliinistä seuranta suositellaan mahdollisen hyperkalemian varalta.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Kobisistaatti 150 mg:n ja atatsanaviirin tai darunaviirin samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Norgestimaatti/etinyyli-estradioli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö kobisistaatin kanssa voi vaikuttaa norgestimaatin pitoisuuksiin.	Saatavilla ei ole tietoja, joiden perusteella voitaisiin antaa suosituksia darunaviirin/kobisistaatin tai atatsanaviirin/kobisistaatin käytöstä muiden suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kuin drospirenonin/etinyyliestradiolin kanssa. Vaihtoehtoisten ehkäisymenetelmien käyttöä on harkittava.
<i>RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET</i>		
Disopyramidi Flekainidi Systeeminen lidokaiini Meksiletiini Propafenoni	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	On noudatettava varovaisuutta ja kliininen seuranta on suositeltavaa annettaessa näitä rytmihäiriölääkkeitä samanaikaisesti Tybost-valmisteen kanssa.
Digoksiini (0,5 mg:n kerta-annos)/kobisistaatti (150 mg:n toistuvat annokset)	Digoksiinin pitoisuudet plasmassa voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa. Digoksiini: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 % C _{min} : EM	Digoksiinin huippupitoisuus nousee annettaessa samanaikaisesti Tybost-valmisteen kanssa. Aluksi tulee määrätä digoksiinin pienin annos. Digoksiinin pitoisuuksia seerumissa tulee tarkkailla ja digoksiiniannos tulee tulosten perusteella titrata halutun kliinisen tuloksen saavuttamiseksi.
<i>VERENPAINELÄÄKKEET</i>		
Metoprololi Timololi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Beetasalpaajien pitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Kun näitä beetasalpaajia annetaan Tybost-valmisteen kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa ja annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.
Amlodipiini Diltiatseemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kalsiumkanavan salpaajien pitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten kliinistä seurantaa suositellaan, kun näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti Tybost-valmisteen kanssa.
<i>ENDOTELIINIRESEPTORIANTAGONISTIT</i>		
Bosentaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Bosentaanin käyttö samanaikaisesti kobisistaatin kanssa voi johtaa kobisistaatin pitoisuuksien pienenemiseen plasmassa.	Kobisistaatin pitoisuuksien pieneneminen plasmassa saattaa pienentää atatsanaviirin tai darunaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikentymiseen ja resistenssin kehittymiseen. Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Kobisistaatti 150 mg:n ja atatsanaviirin tai darunaviirin samanaikaista käyttöä koskeva suositus
ANTIKOAGULANTIT		
Dabigatraani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö Tybost-valmisteen kanssa saattaa suurentaa dabigatranin pitoisuuksia plasmassa, jolloin vaikutukset ovat samankaltaisia kuin havaitaan muiden voimakkaiden P-gp:n estäjien käytön yhteydessä.	Kobisistaatin samanaikainen käyttö dabigatranin kanssa on vasta-aiheista.
Apiksabaani Rivaroksabaani Edoksabaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö kobisistaatin kanssa saattaa suurentaa suorien antikoagulanttien pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä.	Apiksabaanin, rivaroksabaanin tai edoksabaanin samanaikaista käyttöä kobisistaatin kanssa ei suositella
Varfariini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Samanaikainen antaminen kobisistaatin kanssa saattaa vaikuttaa varfariinin pitoisuuksiin.	On suositeltavaa tarkkailla INR-arvoja (<i>international normalised ratio</i>) annettaessa samanaikaisesti Tybost-valmisteen kanssa.
VERIHIUTALEIDEN ESTÄJÄT		
Klopidogreeli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Klopidogreelin ja kobisistaatin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa heikentää klopidogreelin verihiutaleiden aggregaatiota estävää vaikutusta.	Klopidogreelin ja kobisistaatin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Prasugreeli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kobisistaatilla ei odoteta olevan kliinisesti merkitsevää vaikutusta prasugreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa.	Prasugreeliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Kobisistaatti 150 mg:n ja atatsanaviirin tai darunaviirin samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<i>KOURISTUSLÄÄKKEET</i>		
Karbamatsepiini (200 mg kahdesti päivässä)/elvitegraviiri (150 mg kerran päivässä)/kobisistaatti (150 mg kerran päivässä)	<p>CYP3A-entsyymejä voimakkaasti indusoivan karbamatsepiinin samanaikainen anto voi merkitsevästi pienentää kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa.</p> <p>Kobisistaatti: AUC: ↓ 84 % C_{max}: ↓ 72 % C_{min}: ↓ 90 %</p> <p>Karbamatsepiini: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↑ 40 % C_{min}: ↑ 51 %</p> <p>Karbamatsepiini-10,11-epoksidi: AUC: ↓ 35 % C_{max}: ↓ 27 % C_{min}: ↓ 41 %</p>	CYP3A-entsyymejä voimakkaasti indusoiva karbamatsepiini pienentää kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa, samoin kuin atatsanaviirin tai darunaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikentymiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kobisistaatin ja karbamatsepiinin samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<i>INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT</i>		
Salmeteroli	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Salmeterolin samanaikainen antaminen kobisistaatin kanssa saattaa vaikuttaa salmeterolin pitoisuuksiin.</p>	<p>Salmeterolin suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa liittyy vakavien ja/tai hengenvaarallisten reaktioiden mahdollisuus.</p> <p>Salmeterolin ja Tybost-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<i>HMG CO-A -REDUKTAASIN ESTÄJÄT</i>		
Fluvastatiini Pitavastatiini Pravastatiini	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>HMG Co-A -reduktaasin estäjien pitoisuus plasmassa voi suurentua annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.</p>	<p>Pitavastatiinin, fluvastatiinin tai pravastatiinin pitoisuuksien plasmassa odotetaan suurenevan annettaessa samanaikaisesti atatsanaviirin/kobisistaatin tai darunaviirin/kobisistaatin kanssa.</p> <p>Annettaessa kobisistaattia samanaikaisesti pitavastatiinin kanssa on noudatettava varovaisuutta.</p> <p>Katso atatsanaviirin tai darunaviirin valmisteyhteenvetoista tarkemmat tiedot niiden käytöstä samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa.</p>
Rosuvastatiini (10 mg:n kerta-annos)/ atatsanaviiri (300 mg kerran vuorokaudessa)/ kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)	<p>Rosuvastatiini: AUC: ↑ 242 % C_{max}: ↑ 958 % C_{min}: EL</p> <p>Kobisistaatti: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Rosuvastatiinin pitoisuus plasmassa suurenee, kun sitä annetaan samanaikaisesti atatsanaviirin/kobisistaatin kanssa.</p> <p>Jos samanaikainen anto on välttämätöntä, enimmäismäärä on 10 mg rosuvastatiinia vuorokaudessa ja kliininen turvallisuusseuranta (esim. myopia varalta) on suositeltavaa.</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Kobisistaatti 150 mg:n ja atatsanaviirin tai darunaviirin samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Rosuvastatiini (10 mg:n kerta-annos)/darunaviiri (800 mg kerran vuorokaudessa)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)	Rosuvastatiini: AUC: ↑ 93 % C _{max} : ↑ 277 % C _{min} : EL Kobisistaatti: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Rosuvastatiinin pitoisuus plasmassa suurenee, kun sitä annetaan samanaikaisesti darunaviirin/kobisistaatin kanssa. On suositeltavaa aloittaa pienimmästä suositellusta rosuvastatiiniannoksesta ja titrata kliinisen vasteen perusteella huolehtien samalla kliinisestä turvallisuusseurannasta (esim. myopatian varalta).
Atorvastatiini (10 mg:n kerta-annos)/atatsanaviiri (300 mg)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)	Atorvastatiini: AUC: ↑ 822 % C _{max} : ↑ 1 785 % C _{min} : EL Kobisistaatti: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Atorvastatiinin pitoisuus plasmassa suurenee, kun sitä annetaan samanaikaisesti atatsanaviirin/kobisistaatin kanssa. Samanaikaista antoa ei suositella.
Atorvastatiini (10 mg:n kerta-annos)/darunaviiri (800 mg)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)	Atorvastatiini: AUC: ↑ 290 % C _{max} : ↑ 319 % C _{min} : EL Kobisistaatti: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Atorvastatiinin pitoisuus plasmassa suurenee, kun sitä annetaan samanaikaisesti darunaviirin/kobisistaatin kanssa. Jos samanaikainen anto on välttämätöntä, on suositeltavaa aloittaa 10 mg:n atorvastatiiniannoksella ja titrata kliinisen vasteen perusteella huolehtien samalla kliinisestä turvallisuusseurannasta (esim. myopatian varalta).
FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE-5) ESTÄJÄT		
Sildenafilii Tadalafilii Vardenafiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. PDE-5 -estäjät metaboloituvat pääasiassa CYP3A-entsyymien kautta. Samanaikainen antaminen kobisistaatin kanssa saattaa johtaa sildenafiliin, tadalafiliin ja vardenafiilin suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa, mikä saattaa johtaa PDE-5:n estäjiin liittyviin haittavaikutuksiin.	Tybost-valmisteen ja sildenafiliin samanaikainen antaminen pulmonaalihypertension hoitamiseksi on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Annettaessa Tybost-valmistetta tadalafilin kanssa pulmonaalihypertension hoitoon on noudatettava varovaisuutta, mukaan lukien annoksen pienentämisen harkitseminen. Suositellaan, että Tybost-valmisteen kanssa annetaan erektiohäiriöiden hoitoon enintään seuraavat kerta-annokset: sildenafiliä enintään 25 mg 48 tunnin aikana, vardenafiiliä enintään 2,5 mg 72 tunnin aikana tai tadalafiliiä enintään 10 mg 72 tunnin aikana.
MASENNUSLÄÄKKEET		
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)		
Tratsodoni	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Tratsodonin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Useimpien SSRI-lääkkeiden kohdalla annoksen titraus voi olla tarpeen annettaessa samanaikaisesti Tybost-valmisteen kanssa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Kobisistaatti 150 mg:n ja atatsanaviirin tai darunaviirin samanaikaista käyttöä koskeva suositus
IMMUUNISALPAAJAT		
Siklosporiini Sirolimuusi Takrolimuusi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Näiden immuunisalpaajien pitoisuudet voivat suurentua, kun niitä annetaan samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Hoidon seurantaa suositellaan annettaessa samanaikaisesti Tybost-valmistetta.
NEUROLEPTIT		
Perfenatsiini Risperidoni Tioridatsiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Neuroleptien pitoisuudet plasmassa voivat suurentua annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Käytettäessä näitä neuroleptejä neuroleptiannoksen pienentämistä on harkittava annettaessa samanaikaisesti Tybost-valmisteen kanssa.
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Buspironi Kloratsepaatti Diatsepaami Estatsolaami Fluratsepaami Tsolpideemi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Näiden sedatiivien/unilääkkeiden pitoisuudet voivat suurentua annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Näiden sedatiivien/unilääkkeiden annoksen pienentäminen voi olla tarpeen ja pitoisuuden tarkkailu on suositeltavaa.
KIHTILÄÄKKEET		
Kolkisiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kolkisiinin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Kolkisiinin annoksia on ehkä pienennettävä. Kobisistaattia ei saa antaa samanaikaisesti kolkisiinin kanssa potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta.

EM = ei määritetty

EL = ei laskettu

¹ Tutkimuksessa käytettiin tenofoviirisoproksiilifumaraattia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja tai on vain vähän kliinisiä tietoja kobisistaatin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu kobisistaatin suoria tai epäsuoria haitallisia lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Hoito kobisistaatilla ja atatsanaviirilla tai darunaviirilla raskauden aikana johtaa pienentyneeseen atatsanaviiri- tai darunaviirialtistukseen, johon saattaa liittyä virologisen epäonnistumisen suurentunut riski ja äidistä lapseen tapahtuvan HIV-tartunnan suurentunut riski. Hoitoa kobisistaatilla ja atatsanaviirilla tai darunaviirilla ei saa aloittaa raskauden aikana, ja kobisistaatti- ja atatsanaviiri- tai darunaviirihoidon aikana raskaaksi tuleva nainen on siirrettävä saamaan vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö kobisistaatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot eläimillä ovat osoittaneet kobisistaatin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Siksi Tybost-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

Tietoja kobisistaatin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu kobisistaatin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tybost-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että kobisistaattia sisältävien lääkehoitojen yhteydessä on raportoitu huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kobisistaatilla tehostetun atatsanaviirin haittavaikutukset ovat yhdenmukaiset ritonaviirilla tehostetun atatsanaviirin turvallisuusprofiilin kanssa. Kobisistaatilla tehostetun atatsanaviirin useimmin raportoidut haittavaikutukset liittyivät kohonneisiin bilirubiiniarvoihin (ks. taulukko 4).

Haittavaikutustaulukko

Kobisistaatin turvallisuus perustuu 144 viikon tietoihin, jotka on saatu faasin 3 satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-216-0114), jossa 692 potilaalle, jotka eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa, annettiin vähintään yksi annos kobisistaatilla tehostettua atatsanaviiria (n = 344) tai ritonaviirilla tehostettua atatsanaviiria (n = 348) yhdessä emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävän kiinteäannoksen yhdistelmävalmisteen kanssa. Näistä 692 potilaasta 613 potilasta (300 atatsanaviiria/kobisistaattia ja 313 atatsanaviiria/ritonaviiria) sai hoitoa vähintään 48 viikkoa ja 496 potilasta (250 atatsanaviiria/kobisistaattia ja 246 atatsanaviiria/ritonaviiria) sai hoitoa vähintään 144 viikkoa.

Kliinisessä tutkimuksessa GS-US-216-0114 144 viikon ajalta saatuihin kokemuksiin perustuvat kobisistaatilla tehostetun atatsanaviirin haittavaikutukset on luettelointi seuraavassa taulukossa 4 elinjärjestelmien ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyys on jaettu hyvin yleisiin ($\geq 1/10$), yleisiin ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaisiin ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaisiin ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaisiin ($< 1/10\ 000$) ja tuntemattomiin (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 4: Taulukkoyhteenveto kobisistaatilla tehostetun atatsanaviirin haittavaikutuksista perustuen faasin 3 tutkimuksesta GS-US-216-0114 saatuihin kokemuksiin 144 viikon ajalta

Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen:</i>	
Yleiset:	hyperglykemia, lisääntynyt ruokahalu
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	
Yleiset:	unettomuus, epänormaali unet
Melko harvinaiset:	masennus, unihäiriöt
<i>Hermosto:</i>	
Yleiset:	päänsärky, huimaus, uneliaisuus, makuhäiriöt
<i>Silmät:</i>	
Hyvin yleiset:	silmien keltaisuus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleiset:	pahoinvointi
Yleiset:	oksentelu, ripuli, dyspepsia, vatsakipu, vatsan pingotus, ilmavaivat, kuiva suu

Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Hyvin yleiset:	keltaisuus
Yleiset:	hyperbilirubinemia
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Yleiset:	ihottuma
Melko harvinaiset:	kutina
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Melko harvinaiset:	lihaskipu
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	
Melko harvinaiset:	munuaiskivitauti, hematuria, proteinuria
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Yleiset:	uupumus
Melko harvinaiset:	kuume, voimattomuus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Heikentynyt munuaisten toiminta

Kobisistaatin on osoitettu pienentävän arvioitua kreatiniinin puhdistumaa estämällä kreatiniinin erittymistä munuaistiehyistä. Yksinomaan kobisistaatin estävän vaikutuksen aiheuttama seerumin kreatiniinin nousu lähtötasosta on tavallisesti korkeintaan 0,4 mg/dl.

Tutkimuksessa GS-US-216-0114 arvioitu kreatiniinin puhdistuma laski kobisistaattihoidon alkuvaiheessa, minkä jälkeen arvot vakiintuivat. Cockcroft-Gaultin kaavalla lasketun munuaiskerästen suodattumisnopeuden (eGFR) keskimääräinen (\pm keskihajonta) muutos 144 hoitoviikon jälkeen oli $-15,1 \pm 16,5$ ml/min kobisistaatilla tehostettua atatsanaviiria sekä emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilifumaraattia sisältävää kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta saaneella ryhmällä ja $-8,0 \pm 16,8$ ml/min ritonaviirilla tehostettua atatsanaviiria sekä emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilifumaraattia sisältävää kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta saaneella ryhmällä.

Vaikutukset maksaan

Tutkimuksessa GS-US-216-0114 hyperbilirubinemia ($> 1 \times$ ULN) oli yleistä: 97,7 %:lla kobisistaatilla tehostettua atatsanaviiria sekä emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilifumaraattia sisältävää kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta saavasta ryhmästä ja 97,4 %:lla ritonaviirilla tehostettua atatsanaviiria sekä emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilifumaraattia sisältävää kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta saavasta ryhmästä 144 viikon hoidon aikana. Kokonaisbilirubiinin nousua $> 2 \times$ ULN esiintyi kuitenkin kobisistaatilla tehostetussa ryhmässä suuremmalla prosenttiosuudella henkilöistä kuin ritonaviirilla tehostetussa ryhmässä (88,0 % *versus* 80,9 %). Bilirubiiniin liittyvien haittavaikutusten takia tutkimuslääkkeen käytön lopettaneiden määrät olivat alhaisia ja samanlaisia molemmissa ryhmissä (4,9 % kobisistaatilla tehostetussa ryhmässä ja 4,0 % ritonaviirilla tehostetussa ryhmässä). Alaniiniaminotransferaasin tai aspartaattiaminotransferaasin nousua $>3 \times$ ULN havaittiin 12,8 %:lla sen ryhmän henkilöistä, jossa tehosteena käytettiin kobisistaattia, ja 9,0 %:lla sen ryhmän henkilöistä, jossa tehosteena käytettiin ritonaviiria.

Pediatriset potilaat

Kobisistaatin turvallisuutta arvioitiin 21:llä HIV-1-tartunnan saaneella, virologisen suppression saavuttaneella, 12 – < 18-vuotiaalla pediatrisella potilaalla 48 viikon ajan avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-216-0128), jossa tarkasteltiin kobisistaatilla tehostettua atatsanaviiria (n = 14) tai darunaviiria (n = 7) ja sen lisäksi kahta NRTI-lääkettä. Kobisistaatin turvallisuusprofiili oli tässä tutkimuksessa samankaltainen kuin aikuisilla.

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

Tybost-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 73 HIV-1-tartunnan saaneella, aiemmin hoidetulla potilaalla, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR Cockcroft-Gaultin

kaavalla laskettuna 50–89 ml/min) ja jotka siirtyivät farmakokinetiikan tehostajana ritonaviirista kobisistaattiin, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-236-0118) kobisistaatilla tehostetulla atatsanaviirilla tai darunaviirilla ja sen lisäksi kahdella NRTI-lääkkeellä. Viikolla 96 seerumin kreatiniinin keskimääräinen muutos oli $0,07 \pm 0,15$ mg/dl ja Cockcroft-Gaultin kaavalla lasketun eGFR:n keskimääräinen muutos oli $-6,2 \pm 9,07$ ml/min. Tutkimuksessa GS-US-236-0118 kobisistaatin vaikutus seerumin kreatiniiniin ja eGFR-arvoon potilailla, jotka siirtyivät ritonaviirista kobisistaattiin, vastasi tutkimuksessa GS-US-216-0114 havaittua vaikutusta potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilaita on seurattava myrkytysoireiden suhteen (ks. kohta 4.8). Kobisistaatin yliannostuksen hoito käsittää yleiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet, kuten vitamiinien seurannan ja potilaan kliinisen tilan tarkkailun.

Kobisistaatin yliannostukselle ei ole erityistä vastalääkettä. Koska kobisistaatti sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, on epätodennäköistä, että kobisistaatti olisi merkittävästi poistettavissa hemodialyysillä tai peritonealidialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kaikki muut hoitovalmisteet, ATC-koodi: V03AX03

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Kobisistaatti on valikoiva, palautumaton CYP3A-alaryhmän P450-sytokromien estäjä. Kobisistaatin aiheuttama CYP3A-välitteisen metabolian inhibiatio lisää sellaisten CYP3A-substraattien (kuten atatsanaviirin ja darunaviirin) systeemistä altistusta, joiden biologinen hyötyosuus suun kautta annettuna on pieni ja puoliintumisaika on lyhyt.

Kobisistaatin vaikutus atatsanaviirin farmakokinetiikkaan osoitettiin faasin 3 tutkimuksen GS-US-216-0114 farmakokineettisessä alatutkimuksessa (n = 48), jossa HIV-1-tartunnan saaneet potilaat saivat 300 mg atatsanaviiria + 150 mg kobisistaattia tai 300 mg atatsanaviiria + 100 mg ritonaviiria, molemmissa tapauksissa samanaikaisesti emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävän kiinteäannoksen yhdistelmävalmisteen kanssa. Atatsanaviirin vakaan tilan farmakokineettiset parametrit kobisistaatilla *versus* ritonaviirilla tehostettuina vastasivat toisiaan (ks. taulukko 5).

Taulukko 5: Atatsanaviirin farmakokineettiset parametrit [keskiarvo ± keskihajonta (% CV)] faasin 3 tutkimuksen GS-US-216-0114 farmakokineettisessä alatutkimuksessa

Atatsanaviirin farmakokineettiset parametrit	Atatsanaviiri + kobisistaatti ^a (n = 22)	Atatsanaviiri + ritonaviiri ^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 Lisäksi peruslääkityksenä on 200 mg emtrisitabiinia ja 300 mg tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävä kiinteäannos yhdistelmävalmiste

Kobisistaatin tehostavaa vaikutusta darunaviirin farmakokinetiikkaan arvioitiin faasin 1 kliinisessä tutkimuksessa GS-US-216-0115 31 terveellä henkilöllä, joille annettiin 800 mg darunaviiria ja samanaikaisesti 150 mg kobisistaattia tai 100 mg ritonaviiria, kaikkia kerran päivässä 10 päivän ajan. Darunaviirin vakaan tilan farmakokineettiset parametrit kobisistaatilla *versus* ritonaviirilla tehostettuina vastasivat toisiaan (ks. taulukko 6).

Taulukko 6: Darunaviirin farmakokineettiset parametrit [keskiarvo ± keskihajonta (% CV)] annettaessa kerran päivässä 800 mg darunaviiria ja samanaikaisesti 150 mg kobisistaattia tai 100 mg ritonaviiria

Darunaviirin farmakokineettiset parametrit	800 mg darunaviiria + 150 mg kobisistaattia kerran päivässä (n = 31)	800 mg darunaviiria + 100 mg ritonaviiria kerran päivässä (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)

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Kobisistaatilla ei ole havaittavaa antiviraalista aktiivisuutta HIV-1-, HBV- tai HCV-viruksia vastaan, eikä se estä HIV-estäjien antiviraalista vaikutusta.

Kliininen kokemus

Antiviraalista tehoa koskevia, satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista saatuja tietoja on olemassa kobisistaatilla tehostetusta atatsanaviirista, mutta ei kobisistaatilla tehostetusta darunaviirista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ja joilla oli HIV-1-infektio

Kobisistaatin ja atatsanaviirin samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa faasin 3 tutkimuksessa GS-US-216-0114 HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joiden lähtötason arvioitu kreatiniinin puhdistuma oli yli 70 ml/min ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa (n = 692).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 300 mg atatsanaviiria + 150 mg kobisistaattia kerran päivässä tai 300 mg atatsanaviiria + 100 mg ritonaviiria kerran päivässä. Molemmissa tapauksissa kiinteänä peruslääkityksenä oli 300 mg tenofoviiridisoproksiilifumaraattia ja 200 mg emtrisitabiinia, jotka annettiin kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Satunnaistaminen ositettiin tutkimuksen alussa mitatun HIV-1 RNA -tason mukaan ($\leq 100\ 000$ kopiota/ml tai $> 100\ 000$ kopiota/ml). Virologinen vasteprocentti arvioitiin molemmissa tutkimushaaroissa ja virologiseksi vasteeksi määriteltiin mittauskynnyksen alapuolella olevan viruskuorman saavuttaminen (< 50 HIV-1 RNA -kopiota/ml). Virusten tiedettiin olevan lähtötasossa herkkiä atatsanaviirille, emtrisitabiinille ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatille.

Tutkimuksen GS-US-216-0114 ominaisuudet lähtötasossa esitetään taulukossa 7 ja hoidon tulos viikoilla 48 ja 144 esitetään taulukossa 8.

Taulukko 7: Aikuispotilaiden, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa ja joilla oli HIV-1-infektio, demografiset ja lähtötason sairauden ominaisuudet tutkimuksessa GS-US-216-0114

	Atatsanaviiri + kobisistaatti^a (n = 344)	Atatsanaviiri + ritonaviiri^a (n = 348)
Demografiset ominaisuudet		
Iän mediaani, vuotta (min-maks)	36 (19-62)	37 (19-70)
Sukupuoli		
Mies	83,4 %	82,5 %
Nainen	16,6 %	17,5 %
Syntyperä		
Valkoihoinen	57,6 %	61,8 %
Musta tai afrikkalaistaustainen	18,9 %	18,1 %
Aasialainen	12,8 %	10,6 %
Muu	10,8 %	9,5 %
Sairauden ominaisuudet lähtötasossa		
Mediaani lähtötason plasma HIV-1 RNA (vaihteluväli) log ₁₀ kopiota/ml	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla viruskuorma > 100 000 kopiota/ml	38,4 %	41,1 %
Mediaani lähtötason CD4+ -solumäärä (vaihteluväli), solua/mm ³	348 (1-1 075)	341 (10-1 455)
Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla CD4+ -solumäärä ≤ 200 solua/mm ³	17,4 %	16,4 %

^a Lisäksi peruslääkityksenä on 200 mg emtrisitabiinia ja 300 mg tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste

Taulukko 8: Tutkimuksen GS-US-216-0114 satunnaistetun hoidon virologinen lopputulos viikoilla 48 ja 144

	Viikko 48^a		Viikko 144^b	
	Atatsanaviiri + kobisistaatti^f (n = 344)	Atatsanaviiri + ritonaviiri^f (n = 348)	Atatsanaviiri + kobisistaatti^f (n = 344)	Atatsanaviiri + ritonaviiri^f (n = 348)
Virologinen onnistuminen HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	85 %	87 %	72 %	74 %
Hoitojen välinen ero	-2,2 % (95 %:n luottamusväli = -7,4 %, 3,0 %)		-2,1 % (95 %:n luottamusväli = -8,7 %, 4,5 %)	
Virologinen epäonnistuminen^c	6 %	4 %	8 %	5 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 tai 144 ikkunassa	9 %	9 %	20 %	21 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi ^d	6 %	7 %	11 %	11 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^e	3 %	2 %	8 %	10 %
Tietoja puuttui ikkunan ajalta mutta käytti tutkimuslääkettä	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %

^a Viikon 48 ikkuna sisältää päivien 309 ja 378 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

^b Viikon 144 ikkuna sisältää päivien 967 ja 1 050 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

^c Sisältää potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 tai 144 ikkunassa; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen varhain tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittavaikutuksen, kuoleman tai tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.

- ^d Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 koko aikaikkunan loppuun asti, jos tästä ei aiheutunut virologisia tietoja hoidosta tietyn ikkunan aikana.
- ^e Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittavaikutuksen, kuoleman tai tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi, esim. kieltäytyivät jatkamasta tutkimusta, eivät osallistuneet seurantaan.
- ^f Lisäksi peruslääkityksenä on 200 mg emtrisitabiinia ja 300 mg tenofoviirisoprosiilifumaraattia sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste.

Atatsanaviiria + kobisistaattia + emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilifumaraattia sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste oli vähintään samanveroinen HIV-1 RNA -arvon < 50 kopiota/ml saavuttamisessa kuin atatsanaviiria + ritonaviiria + emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilifumaraattia sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste.

CD4+ -solumäärän muutokset tutkimuksen GS-US-216-0114 viikoilla 48 ja 144 on esitetty taulukossa 9.

Taulukko 9: CD4+ -solumäärän muutokset tutkimuksen GS-US-216-0114 viikoilla 48 ja 144

	Viikko 48		Viikko 144	
	Atatsanaviiri + kobisistaatti ^a (n = 344)	Atatsanaviiri + ritonaviiri ^a (n = 348)	Atatsanaviiri + kobisistaatti ^a (n = 344)	Atatsanaviiri + ritonaviiri ^a (n = 348)
Keskimääräinen CD4+ -T-solumäärän nousu lähtötasosta (solua/mm ³) ^b	213	219	310	332

^a Lisäksi peruslääkityksenä on 200 mg emtrisitabiinia ja 300 mg tenofoviirisoprosiilifumaraattia sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste

^b Puuttuu = suljettu pois analyysistä

Tutkimuksen GS-US-216-0114 niiden potilaiden, joilla hoito epäonnistui, analyysissä viikolla 144 arvioitavia genotyyppisiä tietoja pareiksi järjestetyistä lähtötason ja hoidon epäonnistumisen isolaateista oli kobisistaattiryhmässä saatavilla kaikille 21 virologiselle epäonnistumiselle. Näistä 21 potilaasta 3:lle kehittyi emtrisitabiiniin liittyvään resistenssiin johtava M184V-substituutio. Yhdellekään potilaalle ei kehittynyt tenofoviiriin liittyvään resistenssiin johtavaa K65R- tai K70E-substituutiota tai muuta proteaasin estäjiin liittyvään primääriseen resistenssiin johtavaa substituutiota. Ritonaviiriryhmässä genotyyppisiä tietoja oli saatavilla kaikista 19 virologisesta epäonnistumisesta. Näistä 19 potilaasta 1:lle kehittyi emtrisitabiiniin liittyvään resistenssiin johtava M184V-substituutio ilman tenofoviiriin tai primääriseen proteaasin estäjiin liittyvään resistenssiin johtavaa substituutiota.

Pediatriset potilaat

Kobisistaatin turvallisuutta ja tehoa samanaikaisesti atatsanaviirin tai darunaviirin kanssa annettuna arvioitiin avoimessa faasin 2/3 tutkimuksessa (GS-US-216-0128) 21:llä HIV-1-tartunnan saaneella, virologisen suppression saavuttaneella, 12 – < 18-vuotiaalla pediatrisella potilaalla, joiden lähtötason arvioitu kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 90 ml/min. Potilaat saivat kobisistaattia 150 mg kerran päivässä ja sen kanssa joko atatsanaviiria 300 mg kerran päivässä (n = 14) tai darunaviiria 800 mg kerran päivässä (n = 7). Kummankin kanssa samanaikaisesti annettu peruslääkitys sisälsi kahta NRTI-lääkettä.

Potilaiden keskimääräinen ikä oli 14 vuotta (vaihteluväli 12–17); 62 % oli miespuolisia, 38 % aasialaisia, 33 % valkoihoisia ja 19 % mustia. Lähtötasolla 20:llä 21 tutkittavasta plasman HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ja yhdellä tutkittavalla plasman HIV-1 RNA -arvo oli 50 kopiota/ml.

Kobisistaattia + atatsanaviiria saaneiden potilaiden lähtötason CD4+ -solumäärän mediaani oli 770 solua/mm³ (vaihteluväli 486 – 1 765) ja CD4+ -prosenttiosuuden mediaani 33 % (vaihteluväli 23–45 %). Viikolla 48 HIV-1 RNA -arvo < 50 kopiota/ml oli säilynyt 93 %:lla potilaista (13 tutkittavalla 14:stä), ja lähtötasosta tapahtuneen CD4+ -solumäärän muutoksen mediaani oli -60 solua/mm³ ja CD4+ -prosenttiosuuden muutoksen mediaani -0,3 %. Kobisistaattia + darunaviiria saaneiden

potilaiden lähtötason CD4⁺ -solumäärän mediaani oli 1 117 solua/mm³ (vaihteluväli 658 – 2 416) ja CD4⁺ -prosenttiosuuden mediaani 45 % (vaihteluväli 28–56 %). Viikolla 48 HIV-1 RNA -arvo < 50 kopiota/ml oli säilynyt 86 %:lla potilaista (kuudella tutkittavalla seitsemästä), (yhden tutkittavan tiedot puuttuivat) ja lähtötasosta tapahtuneen CD4⁺ -solumäärän muutoksen mediaani oli -342 solua/mm³ ja CD4⁺ -prosenttiosuuden muutoksen mediaani -6 %. Kaiken kaikkiaan kolme potilasta 21:stä täytti resistenssianalyysin vaatimukset: yhdellä potilaalla ei ilmennyt proteaasiin tai käänteiskopioijaentsyymiin liittyvää resistenssiä ja kahden tiedot puuttuivat määrityksen epäonnistumisen takia.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset kobisistaatin käytöstä HIV-1-infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sen jälkeen, kun kobisistaattia oli annettu suun kautta ruoan kanssa tutkittaville, joilla oli HIV-1-infektio, huippupitoisuudet plasmassa havaittiin kobisistaatilla 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Vakaan tilan keskimääräiset C_{max}, AUC_{tau}, ja C_{trough} (keskiarvo ± keskihajonta) sen jälkeen, kun kobisistaatin toistuvia annoksia oli annettu potilaille, joilla oli HIV-1-infektio (n = 68), olivat vastaavassa järjestyksessä 1,2 ± 0,3 µg/ml, 10,9 ± 3,8 µg•h/ml ja 0,07 ± 0,07 µg/ml.

Ruoan vaikutusta Tybost-valmisteeseen selvittävää tutkimusta ei ole tehty. Kliinisissä tutkimuksissa kobisistaattia annettiin samanaikaisesti atatsanaviirin tai darunaviirin kanssa täyteen vatsaan näiden lääkkeiden valmisteyhteenvetoissa annettujen ohjeiden mukaisesti. On suositeltavaa ottaa Tybost-valmiste ruoan kanssa.

Jakautuminen

Kobisistaatti sitoutuu 97-98-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin ja plasman ja veren lääkepitoisuuksien keskimääräinen suhde oli 2.

Biotransformaatio

Kobisistaatti metaboloituu CYP3A (pääreitti)- ja CYP2D6 (sivureitti) -välitteisen hapettumisen kautta eikä se glukuronisoidu. Sen jälkeen kun [¹⁴C]kobisistaattia oli otettu suun kautta, 99 % verenkierrossa todetusta plasman radioaktiivisuudesta oli muuttumatonta kobisistaattia. Pieniä määriä metaboliitteja havaitaan virtsassa ja ulosteessa eikä niillä ole vaikutusta kobisistaatin tuottamaan CYP3A:n estoon.

Eliminaatio

Kun [¹⁴C]kobisistaattia annettiin suun kautta, 86 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 8,2 % virtsaan. Kobisistaatin terminaalisen puoliintumisajan mediaani plasmassa Tybost-valmisteen antamisen jälkeen oli noin 3-4 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kobisistaatin altistustasot olivat ei-lineaarisia ja suurenvat enemmän kuin annosvasteisesti annosalueella 50-400 mg, mikä on tyypillistä palautumattomalle CYP3A:n estäjälle.

Iäkkäät potilaat

Kobisistaatin farmakokinetiikkaa ei ole täysin tutkittu iäkkäillä (65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) potilailla.

Sukupuoli

Sukupuolesta johtuvaa kliinisesti merkityksellistä farmakokineettistä eroavuutta ei ole todettu kobisistaattia käytettäessä.

Syntyperä

Syntyperästä johtuvaa kliinisesti merkityksellistä farmakokineettistä eroavuutta ei ole todettu kobisistaattia käytettäessä.

Pediatriset potilaat

12 – < 18-vuotiailla pediatrisilla potilailla, jotka saivat kobisistaatilla tehostettua atatsanaviiria (n = 14) tai darunaviiria (n = 7) tutkimuksessa GS-US-216-0128, atatsanaviiri- ja kobisistaattialtistukset (AUC_{tau} , C_{max} ja C_{trough}) olivat suurempia (24–180 %) kuin aikuisilla. Arvojen suurenemisen ei kuitenkaan katsottu olevan kliinisesti merkitsevää, koska turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset aikuisilla ja pediatrisilla potilailla. Darunaviirin keskimääräinen C_{trough} oli pienempi (61 %) pediatrisilla potilailla kuin aikuisilla, mutta altistus-vastesuhteiden perusteella eron ei katsota olevan kliinisesti merkitsevää. Kobisistaatin farmakokinetiikkaa alle 12-vuotiailla tai alle 35 kg painavilla pediatrisilla potilailla ei ole varmistettu.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Kobisistaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, mutta joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min). Kobisistaatin farmakokinetiikassa ei havaittu merkitseviä eroja vaikeasti heikentynyttä munuaisten toimintaa sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä, mikä on johdonmukaista kobisistaatin vähäisen munuaispuhdistuman kanssa.

Heikentynyt maksan toiminta

Kobisistaatti metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Kobisistaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, mutta joilla oli kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta (Child Pugh -luokka B). Kobisistaatin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja kohtalaisesti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä. Kobisistaatin annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta. Vaikeasti heikentyneen maksan toiminnan (Child Pugh -luokka C) vaikutusta kobisistaatin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Samanaikainen hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektio

Kobisistaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu täydellisesti potilailla, joilla on samanaikaisesti hepatiitti B- ja/tai C-virus.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja kaneilla ei kehitystoksisuustutkimuksissa havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Rotilla ilmeni luutumismuutoksia sikiöiden selkärangassa ja rintalastassa annoksella, joka aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta.

Kaneilla tehtyjen *ex vivo* -tutkimusten ja koirilla tehtyjen *in vivo* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kobisistaatilla on vähäiset mahdollisuudet QT-ajan pidentämiseen ja että se voi hieman pidentää PR-väliä ja heikentää vasemman kammion toimintaa keskimäärin vähintään 10 kertaa suurempina pitoisuuksina kuin ihmisen saama altistus käytettäessä suositeltua 150 mg:n päiväannosta.

Kobisistaatin pitkäaikaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla on havaittu tälle lajille ominaista tuumorigeenistä potentiaalia, mutta tällä ei katsota olevan vaikutusta ihmisiin. Pitkäaikaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä ei havaittu karsinogeenisuutta.

Vaikuttava aine kobisistaatti pysyy ympäristössä pitkään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Piidioksidi (E551)
Natriumkroskarmelloosi
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kalvopäällyste

Paraoranssi (E110)
Makrogoli 3350 (E1521)
Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu) (E1203)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polypropyleenista valmistetulla turvasulkimella varustettu suuritiheyspolyetyleni-purkki (HDPE), jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja piigeelikuivausainekapseli.

Pakkaukset sisältävät yhden purkin, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia, tai 3 purkkia, joissa kussakin 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26 heinäkuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA PAKKAUKSEN ETIKETIN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tybost 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
kobisistaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg kobisistaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (E110), ks. pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/872/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/872/002 90 (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tybost [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. [Vain ulkopakkauksessa]

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}
[Vain ulkopakkauksessa]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tybost 150 mg kalvopäällysteiset tabletit kobisistaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tybost on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tybost-valmistetta
3. Miten Tybost-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tybost-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tybost on ja mihin sitä käytetään

Tybost sisältää vaikuttavaa ainetta, jonka nimi on kobisistaatti.

Tybost-valmistetta käytetään hankinnaisen immuunivajavuuden (AIDS:n) aiheuttavan ihmisen immuunikatovirus 1 (HIV-1) -infektion hoitoon aikuisille ja vähintään 12 vuoden ikäisille nuorille, joilla on HIV-1-infektio ja jotka

- painavat vähintään 35 kg (jos samanaikaisesti annetaan atatsanaviiria 300 mg:n annoksella) tai
- painavat vähintään 40 kg (jos samanaikaisesti annetaan darunaviiria 800 mg:n annoksella).

Tybost toimii **atatsanaviirin tai darunaviirin** (proteaasin estäjiä) **tehostajana** (*voimistajana*) ja parantaa niiden vaikutusta (ks. tämän pakkausselosteen kohta 3).

Tybost ei suoranaisesti hoida HIV-infektiota, mutta se lisää atatsanaviirin ja darunaviirin määrää veressä. Se vaikuttaa hidastamalla atatsanaviirin ja darunaviirin hajoamista, minkä ansiosta atatsanaviiri ja darunaviiri pysyvät elimistössä pidempään.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tybost-valmistetta

Älä ota Tybost-valmistetta

- **jos olet allerginen kobisistaatille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).
- **jos käytät jotakin seuraavia aineita sisältävistä lääkkeistä:**
 - **alfutsosiini** (käytetään suurentuneen eturauhasen hoitoon)
 - **amiodaroni, kinidiini** (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon)
 - **dabigatraani** (käytetään veritulppien ehkäisyyn ja hoitoon)
 - **karbamatsepsiini, fenobarbitaali, fenytoiini** (käytetään epilepsian hoitoon)
 - **rifampisiini** (käytetään tuberkuloosin ja muiden infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon)
 - **dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini** (käytetään migreenin hoitoon)

- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon)
- **lovastatiini, simvastatiini** (käytetään veren kolesterolin alentamiseen)
- **pimotsidi, lurasidoni** (käytetään epänormaalien ajatusten tai tunteiden hoitoon)
- **sildenafil** (käytetään pulmonaalihypertension – keuhkosairaus, joka tekee hengittämisestä vaikeaa – hoitoon)
- suun kautta otettava **midatsolaami, triatsolaami** (käytetään unilääkkeenä ja/tai lievittämään ahdistuneisuutta).

→ Jos jokin näistä koskee sinua, älä käytä Tybost-valmistetta ja kerro asiasta välittömästi lääkärille

Varoitukset ja varotoimet

Sinun täytyy olla lääkärin hoidossa, kun otat Tybost-valmistetta.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Tybost-valmistetta:

- **jos otat muuta proteaasin estäjää.** Atatsanaviirin tai darunaviirin kanssa otettavaa Tybost-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti muun tehostamista vaativan antiviraalisen lääkkeen kanssa.
- **Käännä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, jos sinulla on tai on ollut munuaissairaus tai jos testeissä on ilmennyt, että sinulla on ongelmia munuaisissa.** Lääkäri harkitsee huolellisesti, määrääkö hän sinulle Tybost-hoitoa.
- **Käännä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, jos sinulla on tai on ollut vakava maksasairaus tai jos testeissä on ilmennyt, että sinulla on ongelmia maksassa.** Lääkäri harkitsee huolellisesti, määrääkö hän sinulle Tybost-hoitoa.

→ Jos jokin näistä koskee sinua, keskustele lääkärin kanssa ennen Tybost-valmisteen ottamista.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille, jotka ovat alle 12-vuotiaita tai painavat alle 35 kg (tai 40 kg), kuten tämän pakkausselosteen kohdassa 3 on selitetty. Tybostin käyttöä alle 12-vuotiaille tai alle 35 kg painaville lapsille ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Tybost

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tybost-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa. Tämän vuoksi Tybost-valmisteen tai muiden lääkkeiden pitoisuus veressä voi muuttua. Tämä voi estää lääkkeitä toimimasta kunnolla tai se saattaa pahentaa haittavaikutuksia. Joissakin tapauksissa lääkärin täytyy muuttaa annostasi tai tarkistaa lääkkeen pitoisuudet veressä.

On olemassa lääkkeitä, joita ei saa koskaan ottaa Tybost-valmisteen kanssa.

Nämä lääkkeet on lueteltu edellä kohdassa "Älä ota Tybost-valmistetta – jos käytät jotakin seuraavia aineita sisältävistä lääkkeistä".

HIV-infektion hoidossa käytettävät lääkkeet:

Tybost-valmistetta ei pidä ottaa muiden lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät seuraavia aineita:

- **ritonaviiri**
- **kobisistaatti**

Kerro lääkärille, jos otat jotakin seuraavista

- **muu proteaasin estäjä**
- **efavirentsi**

- **etraviriini**
 - **nevirapiini**
 - **maraviroki**
- **Kerro lääkärille**, jos otat jotakin näistä HIV-lääkkeistä.

Muut lääkkeet:

- **ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli ja flukonatsoli**, sieni-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **klaritromysiini ja rifabutiini**, bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosin hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **dasatinibi, nilotinibi, vinblastiini ja vinkristiini**, syövän hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **kortikosteroidit** (kuten **beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni ja triamsinoloni**). Näitä lääkkeitä käytetään allergioiden, astman, tulehduksellisten suolistosairauksien, iho-, silmä-, nivel- ja lihastulehdusten sekä muiden tulehdusten hoitoon. Nämä lääkkeet otetaan yleensä suun kautta, hengitettynä tai pistoksena tai ne annostellaan iholle tai silmään. Jos vaihtoehtoisia valmisteita ei voida käyttää, kortikosteroideja voidaan harkita vasta lääkärin arvion jälkeen, ja lääkärin on tarkkailtava sinua huolellisesti kortikosteroidien haittavaikutusten varalta.
- **metformiini**, tyypin 2 diabeteksen hoitoon käytettävä lääke
- **suun kautta otettavat tai implantoidut** raskauden ehkäisyyn käytettävät **hormonivalmisteet**
- **amlodipiini, digoksiini, diltiatseemi, disopyramidi, felodipiini, flekainidi, lidokaiini, metoprololi, meksiletiini, nikardipiini, nifedipiini, propafenoni, timololi ja verapamiili**, sydänvaivojen hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **bosentaani**, pulmonaalihypertension hoitoon käytettävä lääke
- **apiksabaani, edoksabaani, rivaroksabaani ja varfariini**, veritulppien ehkäisyyn ja hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **salmeteroli**, astman hoitoon käytettävä lääke
- **atorvastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini, pravastatiini ja rosuvastatiini**, kolesterolia alentavia lääkkeitä
- **sildenafilfiili ja vardenafiili**, impotenssin hoitoon käytettäviä lääkkeitä, sekä **tadalafiili**, impotenssin ja pulmonaalihypertension hoitoon käytettävä lääke
- **tratsodoni**, masennuksen hoitoon käytettävä lääke
- **siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi**, immuunireaktion hallintaan kudoksen tai elimen siirron jälkeen käytettäviä lääkkeitä
- **buspironi, kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, perfenatsiini, risperidoni, tioridatsiini, tsolpideemi**, hermoston häiriöiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **kolkisiini**, kihdin hoitoon käytettävä lääke
- **klopidogreeli**, veritulppariskin pienentämiseen käytettävä lääke.

→ **Kerro lääkärille**, jos otat jotakin näistä lääkkeitä.

→ **Kerro lääkärille**, jos käytät näitä lääkkeitä tai jotakin muuta lääkettä. Älä lopeta lääkitystäsi ottamatta yhteyttä lääkäriin.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Kerro lääkärille välittömästi, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.** Raskaana olevat naiset eivät saa käyttää Tybost-valmistetta samanaikaisesti atatsanaviirin tai darunaviirin kanssa. Näiden lääkkeiden määrät veressä saattavat pienentyä raskauden aikana, jolloin lääkkeet ei välttämättä enää toimi kunnolla.
- **Älä imetä Tybost-hoidon aikana.** Ei tiedetä, erittyykö tämän lääkkeen vaikuttava aine äidinmaitoon.

- Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapsen äidinmaidon välityksellä.
- Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Potilaat ovat joskus ilmoittaneet huimausta, kun Tybost-valmistetta on otettu atatsanaviirin tai darunaviirin kanssa. Jos tunnet huimausta Tybost-valmistetta käyttäessäsi, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

Tybost sisältää paraoranssia (E110)

Kerro lääkärille, jos olet allerginen paraoranssille (E110). Tybost sisältää paraoranssia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tybost sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tybost-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos aikuisille on:

- **Yksi tabletti päivässä suun kautta ruoan kanssa.** Älä pureskele, murskaa tai puolita tablettia.
- **Tybost pitää ottaa yhdessä atatsanaviirin (300 mg) tai darunaviirin (800 mg) kanssa.**

Suosittelun annos 12 – <18-vuotiaille nuorille:

- **Yksi tabletti päivässä suun kautta ruoan kanssa.** Älä pureskele, murskaa tai puolita tablettia.
- Jos Tybost otetaan yhdessä **atatsanaviirin (300 mg)** kanssa, nuoren **täytyy painaa vähintään 35 kg.**
- Jos Tybost otetaan yhdessä **darunaviirin (800 mg)** kanssa, nuoren **täytyy painaa vähintään 40 kg.**

Ota aina lääkärin määräämä annos varmistaaksesi, että lääkehoitosi on täysin tehokasta. Älä muuta annostasi, ellei lääkäri neuvo sinua niin tekemään.

Jos otat enemmän Tybost-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa Tybost-valmistetta enemmän kuin sinulle määrätyn annoksen, riskisi saada tämän lääkkeen haittavaikutuksia on suurempi (ks. tämän pakkausselosteen kohta 4).

Ota yhteys lääkäriin tai lähimpään ensiapuasemaan välittömästi. Pidä tablettipurkki mukanasasi, jotta sinun on helpompi kuvailla mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Tybost-valmistetta

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Tybost-annosta.

Jos unohdat annoksen ja muistat sen:

- **12 tunnin kuluessa** Tybost-annoksen normaalista ottamisajankohdasta, ota tabletti niin pian kuin mahdollista. Ota tabletti aina ruoan kanssa. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan yhdessä atatsanaviirin tai darunaviirin kanssa.
- **12 tunnin jälkeen tai pidemmän ajan kuluttua** siitä, kun sinun piti ottaa Tybost-valmistetta, älä ota unohdettua annosta. Odota ja ota seuraava annos ruoan kanssa tavalliseen aikaan.

Älä lopeta Tybost-valmisteen ottamista

Älä lopeta Tybost-valmisteen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa. Tybost-valmisteen ja atatsanaviirin tai darunaviirin ottamisen lopettaminen saattaa heikentää lääkärin määräämien tulevien hoitojen onnistumista.

Pidä aina riittävästi Tybost-tabletteja saatavilla, jotteivät ne lopu yllättäen. Kun Tybost-tablettisi alkavat olla loppussa, hanki lisää lääkäriltä tai apteekista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Hoidettaessa HIV-infektiota ei ole aina mahdollista tietää, aiheutuvatko jotkin haittavaikutukset Tybost-hoidosta vai muista lääkkeistä, joita käytät samanaikaisesti, vai HIV-infektiosta itsestään. Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä käytettäessä Tybost-valmistetta atatsanaviirin kanssa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(voivat esiintyä useammalla kuin 1:llä 10:stä henkilöstä)

- pahoinvointi
- ihon ja/tai silmien keltaisuus

Yleiset haittavaikutukset

(voivat esiintyä enintään 1:llä 10:stä henkilöstä)

- korkea verensokeri (*hyperglykemia*)
- lisääntynyt ruokahalu, makuhäiriöt, kuiva suu
- päänsärky, huimaus
- oksentelu, ripuli, vatsakipu, ruoansulatusongelmat ja niistä johtuva kipu aterioiden jälkeen (*dyspepsia*) turvotuksen tunne, ilmavaivat
- kohonnut veren bilirubiiniarvot (*hyperbilirubinemia*)
- ihottuma
- unettomuus, epänormaalit unet, uneliaisuus, uupumus

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(voivat esiintyä enintään 1:llä 1 00:sta henkilöstä)

- verivirtsaisuus (*hematuria*)
- valkuaisvirtsaisuus (*proteinuria*)
- masentunut olo
- kutina
- lihaskipu, voimattomuus
- munuaiskivet
- kuume
- unihäiriö

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Lisätietoja atatsanaviirin tai darunaviirin haittavaikutuksista on näiden lääkkeiden pakkausselosteissa.

5. Tybost-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tybost sisältää

Vaikuttava aine on kobisistaatti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg kobisistaattia.

Muut aineet ovat

Tabletin ydin

Natriumkroskarmelloosi, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa (E460), piidioksidi (E551).

Tabletin päällys

Paraoranssi (E110), makrogoli 3350 (E1521), polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu) (E1203), talkki (E553b), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172) (ks. tämän pakkausselosteen kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tybost kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joissa on yhdellä puolella merkintä "GSI" ja toisella puolella ei ole merkintää.

Tybost toimitetaan 30 tablettia sisältävissä purkeissa (joissa on mukana piigeelipussi tai -säiliö, joka on pidettävä purkissa, koska se suojaaa tabletteja). Piigeelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia, joissa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja pakkauksia, joissa on 90 (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.