

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tybost 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg kobitsistaati.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 59 mikrogrammi päikeseloojangukollast FCF alumiiniumlakki (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Oranž ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett diameetriga 10,3 mm. Tableti ühele küljele on märgitud „GSP” ja tableti teine külj on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tybost on näidustatud viirusvastase kombinatsioonravi osana 300 mg üks kord ööpäevas manustatava atasanaviiri või 800 mg üks kord ööpäevas manustatava darunaviiri farmakokineetiliste omaduste võimendajana 1 tüüpi inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooniga täiskasvanutele ning 12-aastastele ja vanematele noorukitele:

- kehakaaluga vähemalt 35 kg, manustatuna koos atasanaviiriga või
- kehakaaluga vähemalt 40 kg, manustatuna koos darunaviiriga.

Vt lõigud 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

Tybost'i kasutatakse kombinatsioonis atasanaviiri või darunaviiriga, seega tuleb tutvuda atasanaviiri või darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Tybost'i tuleb manustada suukaudselt üks kord ööpäevas koos toiduga.

Tybost'i ja koosmanustatava proteaasi inhibiitori atasanaviiri või darunaviiri annus on näidatud tabelites 1 ja 2.

Tabel 1. Annustamisskeemid täiskasvanutel

Tybost'i annus	HIV-1 proteaasi inhibiitori annus
150 mg üks kord ööpäevas	Atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas
	Darunaviir 800 mg üks kord ööpäevas

Tabel 2. Annustamisskeemid 12-aastastel ja vanematel noorukitel kehakaaluga ≥ 35 kg

Kehakaal (kg)	Tybost'i annus	HIV-1 proteaasi inhibiitori annus
≥ 40	150 mg üks kord ööpäevas	Atasaviir 300 mg üks kord ööpäevas Darunaviir 800 mg üks kord ööpäevas
35 kuni < 40	150 mg üks kord ööpäevas	Atasaviir 300 mg üks kord ööpäevas

Juhul kui patsient jätab ühe Tybost'i annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab ta võimalikult ruttu võtma Tybost'i koos toiduga ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga koos atasaviiri või darunaviiriga. Juhul kui Tybost'i võtmise tavapärasest ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

Puuduvad andmed, mille põhjal anda annustamissoovitusi üle 65-aastastele patsientidele (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega, sh raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja kobitsistaadi annust korrigeerida. Kobitsistaadi ei ole uuritud dialüüsi saavatel patsientidel ja seetõttu ei saa nende patsientide jaoks soovitusi anda.

Kobitsistaadi toimel on täheldatud hinnangulise kreatiini kliirensi vähenemist kreatiini tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu. Ravi kobitsistaadiga ei tohi alustada patsientidel, kellel on hinnanguline kreatiini kliirens alla 70 ml/min, kui mis tahes koosmanustatava aine (nt emtritsitabiin, lamivudiin, tenofoviirdisoproksiil või adefoviir) annuseid tuleb kohandada kreatiini kliirensi alusel. Vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge (Child-Pugh klass A) või mõõduka (Child-Pugh klass B) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja kobitsistaadi annust korrigeerida. Kobitsistaadi ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel. Seetõttu ei ole Tybost'i kasutamine nendel patsientidel soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Koos atasaviiriga manustatud kobitsistaadi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 12 aastat või kehakaaluga alla 35 kg ei ole tõestatud. Koos darunaviiriga manustatud kobitsistaadi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 12 aastat või kehakaaluga alla 40 kg ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Rasedus

Ravi kobitsistaadi ja atasaviiriga või darunaviiriga raseduse ajal põhjustab madalamat atasaviiri või darunaviiri ekspositsiooni. Seetõttu ei tohi ravi kobitsistaadi ja atasaviiriga või darunaviiriga raseduse ajal alustada ning naiste puhul, kes rasestuvad kobitsistaadi ja atasaviiriga või darunaviiriga ravimise ajal, tuleb kasutada alternatiivset raviskeemi (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Alternatiivse raviskeemina võib kaaluda darunaviiri/ritonaviiri.

Manustamisviis

Tybost'i tuleb manustada suukaudselt üks tablett üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.2). Õhukese polümeerikattega tabletti ei tohi närida ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigud 6.1 loetletud mis tahes abiainetes.

Koosmanustamine on vastunäidustatud ravimitega, mis on kliirensi osas CYP3A metabolismist oluliselt sõltuvad ja mille puhul suurenenud plasmakontsentratsioonid on seotud raskete ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega. Seetõttu ei tohi Tybost'i manustada muu hulgas koos järgmiste ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5):

- alfa-1-adrenoretseptorite antagonistid: alfusosiin
- antiarütmikumid: amiodaroon, kinidiin
- tungaltera derivaadid: dihidroergotamiin, ergometriin, ergotamiin
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid: lovastatiin, simvastatiin
- neuroleptikumid/antipsühhootikumid: pimosiid, lurasidoon
- PDE-5 inhibiitorid: pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks määratud sildenafil
- sedatiivid/hüpnootikumid: triasolaam ning suukaudne midasolaam

Koosmanustamine on vastunäidustatud ravimitega, mis on tugevad CYP3A indutseerijad, kuna neil on potentsiaal põhjustada ravitoime kadumist. Seetõttu ei tohi Tybost'i manustada muu hulgas koos järgmiste ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5):

- krambivastased ained: karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin
- mükobakterite vastased ravimid: rifampitsiin
- taimsed preparaadid: naistepuna (*Hypericum perforatum*)

Koosmanustamine on vastunäidustatud dabigatraan-eteksilaadiga, mis on üks P-glükoproteiini (P-gp) substraate (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Koosmanustamine teiste ravimitega

Kobitsistaat on tugev pöördumatu CYP3A inhibiitor ja CYP3A substraat.

Kobitsistaadi koosmanustamisel on täheldatud CYP3A vahendusel metaboliseeritavate ravimite (sh atasanaviir ja darunaviir) plasmakontsentratsioonide tõusu. Koosmanustatavate ravimite plasmakontsentratsiooni tõus võib suurendada või pikendada ravitoimeid või kõrvaltoimeid. CYP3A poolt metaboliseeritavate ravimite puhul võib suurem sisaldus plasmas viia raskete ja/või eluohtlike seisundite tekkimiseni (vt lõik 4.3).

Kobitsistaadi koosmanustamine CYP3A-d indutseerivate ravimitega on vastunäidustatud või ei ole soovitatav (vt lõigud 4.3 ja 4.5), kuna kobitsistaadi sisalduse vähenemine plasmas võib viia plasmakontsentratsioonini, millest ei piisa atasanaviiri või darunaviiri farmakokineetiliste omaduste võimendamiseks.

Kobitsistaadi koosmanustamine ravimitega, mis inhibeerivad CYP3A-d võib vähendada kobitsistaadi kliirensit, mis viib kobitsistaadi plasmakontsentratsioonide tõusuni (vt lõik 4.5).

Kobitsistaat on nõrk CYP2D6 inhibiitor ja metaboliseerub vähesel määral CYP2D6 vahendusel. Kobitsistaadi koosmanustamine võib tõsta CYP2D6 vahendusel metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioone (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kobitsistaat inhibeerib transportereid P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 ja OATP1B3. Kobitsistaadi koosmanustamine patsientidele, kes saavad ravimeid, mis on nende transporterite substraadid, võib põhjustada koosmanustatavate ravimite plasmakontsentratsiooni tõusu (vt lõik 4.5).

Erinevalt ritonaviirist, kobitsistaat ei ole CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega UGT1A1 indutseerija. Farmakoloogiliste omaduste võimendaja asendamisel (üleminek ritonaviirilt kobitsistaadile) tuleb esimese kahe kobitsistaadi ravinädala jooksul olla ettevaatlik, eriti juhul, kui

ükskõik millise koosmanustatud ravimi annuseid on kohandatud ritonaviiriga farmakoloogiliste omaduste võimendamise ajal (vt lõik 4.5).

Rasestumisest hoidumine

Drospirenooni/etünnüülöstradioli koosmanustamisel darunaviiri/kobitsistaadiga on eeldatav etünnüülöstradioli plasmakontsentratsioonide vähenemine. Östrogeenipõhiste rasestumisvastaste vahendite koosmanustamisel darunaviiri/kobitsistaadiga on soovitatav alternatiivsete või täiendavate rasestumisvastaste vahendite kasutamine.

Drospirenooni/etünnüülöstradioli koosmanustamisel atasanaviiri/kobitsistaadiga on eeldatav drospirenooni plasmakontsentratsioonide suurenemine. Kui drospirenooni/etünnüülöstradioli koosmanustatakse atasanaviiri/kobitsistaadiga või darunaviiri/kobitsistaadiga, on võimaliku hüperkaleemia tõttu soovitatav kliiniline jälgimine.

Puuduvad andmed, mille põhjal saaks anda soovitusi atasanaviiri/kobitsistaadi või darunaviiri/kobitsistaadi manustamiseks koos teiste suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega. Kaaluda tuleb alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist (vt lõik 4.5).

Tybost'i ja retroviirusvastaste ravimite koosmanustamine

Tybost'i tuleb koosmanustada atasanaviiri (300 mg üks kord ööpäevas) või darunaviiriga (800 mg üks kord ööpäevas) (vt lõik 4.2). Kobitsistaadi kasutamiseks koos atasanaviiri või darunaviiri mis tahes muu annustamisskeemi puhul ei ole ohutust ja efektiivsust kindlaks määratud. Randomiseeritud kontrollitud uuringutelt saadud viirusvastase efektiivsuse andmed on saadaval kobitsistaadi abil võimendatud atasanaviiri, aga mitte kobitsistaadi abil võimendatud darunaviiri kohta (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Tybost'i ei tohi kasutada ühegi teise võimendamist vajava HIV-1 proteaasi inhibiitori ega retroviiruste vastase ravimi farmakokineetiliste omaduste võimendamiseks, sest annustamissoovitused selliseks koosmanustamiseks ei ole tõestatud ja koosmanustamine võib põhjustada retroviiruste vastaste ravimite ebapiisavat sisaldust plasmas, mis viib ravitoime kadumiseni ja resistentsuse tekkimiseni (vt lõik 4.2).

Kobitsistaadi koosmanustamist atasanaviiri või darunaviiriga ei tohi kasutada kombinatsioonis muu farmakoloogiliste omaduste võimendamist vajava (koosmanustamisel CYP3A4 inhibiitoriga soovitatavate ravitoimeliste plasmakontsentratsioonide saavutamiseks) retroviirusvastase ainega (st teise proteaasi inhibiitoriga). Annustamissoovitused selliseks koosmanustamiseks ei ole tõestatud ja koosmanustamine võib põhjustada atasanaviiri, darunaviiri ja/või muu farmakoloogiliste omaduste võimendamist vajava retroviirusvastase aine sisalduse vähenemist plasmas, mis viib viirusvastase toime kadumise ning resistentsuse tekkimiseni.

Tybost'i ei tohi kasutada kombinatsioonis teiste kobitsistaadi sisaldavate ravimitega ega koos ritonaviiriga, sest kobitsistaadil ja ritonaviiril on sarnane toime CYP3A-le.

Toimed hinnangulisele kreatiniini kliirensile

Kobitsistaadi toimel on täheldatud hinnangulise kreatiniini kliirensi vähenemist kreatiniini tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu. Seda toimet seerumi kreatiniinisaldusele, mis viib hinnangulise kreatiniini kliirensi aeglustumisele, tuleb arvestada kobitsistaadi manustamisel patsientidele, kellel juhindutakse kliinilise ravi korraldamisel, sh koosmanustatavate ravimite annuste kohandamisel hinnangulisest kreatiniini kliirensist.

Tybost-ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on hinnanguline kreatiniini kliirens alla 70 ml/min, kui ühe või enama koosmanustatava ravimi annuseid tuleb kohandada kreatiniini kliirensi alusel (nt emtritsitaabin, lamivudiin, tenofoviirdisoproksiil või adefoviir). Vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2.

Hetkel ei ole piisavalt andmeid väljaselgitamiseks, kas tenofoviirdisoproksiili ja kobitsistaadi koosmanustamine seondub suurema neerude kõrvaltoimete ohuga kui tenofoviirdisoproksiili kasutamine ilma kobitsistaadita raviskeemides.

Maksahaigused

Kobitsistaati ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel. Seetõttu ei ole Tybost'i kasutamine nendel patsientidel soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rasedus

On selgunud, et ravi kobitsistaadi ja atasanaviiriga või darunaviiriga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab võrreldes sünnitusjärgse ajaga madalamat atasanaviiri või darunaviiri ekspositsiooni. Kobitsistaadi tase alaneb ja selle võimendav mõju ei tarvitse olla piisav. Atasanaviiri või darunaviiri ekspositsiooni oluline vähenemine võib kaasa tuua viroloogilist ebaõnnestumist ja HIV-infektsiooni emalt lapsele ülekandumise riski suurenemist. Seetõttu ei tohi ravi kobitsistaadi ja atasanaviiriga või darunaviiriga raseduse ajal alustada ning naiste puhul, kes rasestuvad kobitsistaadi ja atasanaviiriga või darunaviiriga ravimise ajal, tuleb kasutada alternatiivset raviskeemi (vt lõigud 4.2 ja 4.6). Alternatiivse raviskeemina võib kaaluda darunaviiri manustamist koos väikese ritonaviiri annusega.

Abiained

Tybost sisaldab päikeseloojangukollast asovärvainet FCF (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kobitsistaat on tugev pöördumatu CYP3A inhibiitor ja CYP3A substraat. Kobitsistaadi koosmanustamisel on täheldatud CYP3A vahendusel metaboliseeritavate ravimite (sh atasanaviir ja darunaviir) plasmakontsentratsioonide tõusu.

Kobitsistaat on nõrk CYP2D6 inhibiitor ja metaboliseerub vähesel määral CYP2D6 vahendusel. Kobitsistaadi koosmanustamine võib tõsta CYP2D6 vahendusel metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioone (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kobitsistaat inhibeerib transportereid P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 ja OATP1B3. Tybost'i koosmanustamine ravimitega, mis on nende transporterite substraadid, võib põhjustada koosmanustatavate ravimite plasmakontsentratsiooni tõusu (vt lõik 4.4)

Eeldatavasti ei inhibeeri kobitsistaat ensüüme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 või CYP2C19.

Eeldatavasti ei indutseeri kobitsistaat ensüüme CYP3A4 või P-gp-d (MDR1).

Erinevalt ritonaviirist, kobitsistaat ei ole CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või UGT1A1 indutseerija. Farmakoloogiliste omaduste võimendaja asendamisel (üleminek ritonaviirilt kobitsistaadile) tuleb esimese kahe Tybost'i ravinädala jooksul olla ettevaatlik, eriti juhul, kui ükskõik millise koosmanustatud ravimi annuseid on kohandatud ritonaviiriga farmakoloogiliste omaduste võimendamise ajal (vt lõik 4.4).

Samaegne kasutamine on vastunäidustatud

Ravimid, mida CYP3A metaboliseerib ulatuslikult ja millel on suur esmane maksapassaaž, näivad olevat kõige vastuvõtlikumad plasmakontsentratsiooni ulatusliku suurenemise suhtes, kui neid manustatakse koos kobitsistaadiga. Kobitsistaadi manustamine koos selliste ravimitega nagu näiteks hüdroergotamiin, ergotamiin, ergometriin, suukaudselt manustatav midasolaam, triasolaam, amiodaroon, kinidiin, pimosiid, lurasidoon, alfusosiin, simvastatiin, lovastatiin ja sildenafil, mis

sõltuvad kliirensi osas suurel määral CYP3A-st ja mille plasmakontsentratsiooni tõus on seotud raskete ja/või eluohtlike seisunditega, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kobitsistaadi ja CYP3A-d tugevalt indutseerivate ravimite (nt naistepuna (*Hypericum perforatum*), rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin) koosmanustamine võib viia kobitsistaadi ja seega ka võimendatava atasanaviiri või darunaviiri plasmakontsentratsioonide vähenemiseni, mille tulemusel võib ravitoime kaduda ja välja kujuneda resistentsus (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Kobitsistaadi ja CYP3A-d mõõdukalt kuni vähe indutseerivate ravimite koosmanustamine võib viia kobitsistaadi ja seega ka võimendatava atasanaviiri või darunaviiri plasmakontsentratsioonide vähenemiseni, mille tulemusel võib ravitoime kaduda ja välja kujuneda resistentsus. Sellised ravimid on näiteks, kuid mitte ainult, etraviriin, efavirens, nevirapiin ja bosentaan (vt tabel 3).

Kobitsistaadi ja CYP3A-d inhibeerivate ravimite koosmanustamine võib viia kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni suurenemiseni. Sellised ravimid on näiteks, kuid mitte ainult, itrakonasool, ketokonasool ja vorikonasool (vt tabel 3).

Kobitsistaadi koosmanustamist atasanaviiri või darunaviiriga ei tohi kasutada kombinatsioonis muu farmakoloogiliste omaduste võimendamist vajava (koosmanustamisel CYP3A4 inhibiitoriga soovitatavate ravitoimeliste plasmakontsentratsioonide saavutamiseks) retroviirusvastase ainega (st teise proteaasi inhibiitoriga). Annustamissoovitused selliseks koosmanustamiseks ei ole tõestatud ja koosmanustamine võib põhjustada atasanaviiri, darunaviiri ja/või muu farmakoloogiliste omaduste võimendamist vajava retroviirusvastase aine sisalduse vähenemist plasmas, mis viib viirusvastase toime kadumise ning resistentsuse tekkimiseni.

Muud koostoimed

Alljärgnevas tabelis 3 on toodud koostoimed kobitsistaadi ja võimalike samaaegselt manustatavate ravimitega (tõus on näidatud kui “↑”, langus kui “↓”, muutusteta kui “↔”). Need koostoimed põhinevad kas ravimi koostoimete uuringutel või ennustatavatel koostoimetel, mis tulenevad koostoimete eeldatavast ulatusest või võimalikest rasketest ja/või eluohtlikest seisunditest või efektiivsuse kadumisest.

Lisateabe saamiseks koostoimete kohta atasanaviiri või darunaviiriga lugege Tybost'i kasutamisel vastava ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tabel 3. Koostoimed kobitsistaadi ja teiste ravimite vahel

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus kobitsistaat 150 mg ja atasanaviiri või darunaviiri koosmanustamise kohta
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID		
Nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)		
Tenofoviirdisoproksiil ¹	Tenofoviirdisoproksiili koosmanustamine kobitsistaadiga suurendab eeldatavasti tenofoviiri plasmakontsentratsiooni. Tenofoviir: AUC: ↑ 23% C _{max} : ↑ 55%	Seda suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks ja see ei too kaasa tenofoviirdisoproksiili annuse kohandamise vajadust.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus kobitsistaat 150 mg ja atasanaviiri või darunaviiri koosmanustamise kohta
Mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)		
Efavirens (600 mg üksikannus)	Efavirensi koosmanustamine kobitsistaadiga vähendab eeldatavasti kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni. Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ND	Atasanaviiri või darunaviiri plasmakontsentratsioon võib kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni vähenemise tagajärjel väheneda ning põhjustada ravitoime kadumist ja resistentsuse välja kujunemist. Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Etraviriin	Koostoimeid ei ole uuritud. Etraviriini koosmanustamine kobitsistaadiga vähendab eeldatavasti kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni.	Atasanaviiri või darunaviiri plasmakontsentratsioon võib kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni vähenemise tagajärjel väheneda ning põhjustada ravitoime kadumist ja resistentsuse välja kujunemist. Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Nevirapiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Nevirapiini koosmanustamine kobitsistaadiga vähendab eeldatavasti kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni. Nevirapiini plasmakontsentratsioon võib kobitsistaadiga koosmanustamisel suurened.	Atasanaviiri või darunaviiri plasmakontsentratsioon võib kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni vähenemise tagajärjel väheneda ning põhjustada ravitoime kadumist ja resistentsuse välja kujunemist. Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Rilpiviriin	Koostoimeid ei ole uuritud. Rilpiviriini koosmanustamine kobitsistaadiga suurendab eeldatavasti rilpiviriini plasmakontsentratsiooni. Rilpiviriin ei mõjuta eeldatavasti kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni.	Atasanaviiri/kobitsistaadi või darunaviiri/kobitsistaadi samaaegsel kasutamisel rilpiviriiniga ei ole rilpiviriini annuse kohandamine vajalik.
CCR5 antagonistid		
Maravirok	Koostoimeid ei ole uuritud. Maravirok on CYP3A substraat ja selle plasmakontsentratsioon suureneb, kui seda manustatakse koos tugevate CYP3A inhibiitoritega.	Maraviroki koosmanustamisel Tybost'iga peavad patsiendid saama maravirokki 150 mg kaks korda ööpäevas. Lisateavet vt maraviroki ravimi omaduste kokkuvõttest.
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Seenevastased ained		
Ketokonasool	Koostoimeid ei ole uuritud. Ketokonasooli ja/või kobitsistaadi kontsentratsioon võib kobitsistaadiga koosmanustamisel suurened.	Tybost'iga koosmanustamisel ei tohi ketokonasooli maksimaalne ööpäevane annus ületada 200 mg. Koosmanustamise ajal tuleb olla ettevaatlik, soovitatav on kliiniline jälgimine.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C_{max}, C_{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus kobitsistaat 150 mg ja atasanaviiri või darunaviiri koosmanustamise kohta
Itrakonasool Vorikonasool Posakonasool Flukonasool	Itrakonasooli, flukonasooli ja posakonasooli kontsentratsioonid võivad kobitsistaadiga koosmanustamisel suureneda. Vorikonasooli kontsentratsioon võib kobitsistaadiga koosmanustamisel suureneda või väheneda.	Tybost'iga koosmanustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine. Kobitsistaadiga koosmanustamisel ei tohi itrakonasooli maksimaalne ööpäevane annus ületada 200 mg. Vorikonasooli tohib kasutada vaid juhul, kui võimalik kasu ületab ettearvamatud plasmakontsentratsioonidele avalduvate toimetega seonduvad riskid.
Mükobakterite vastased ained		
Rifabutiin (150 mg ülepäeviti / elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) / kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Rifabutiini, tugeva CYP3A indutseeri koosmanustamine võib viia kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni märkimisväärse vähenemiseni. Kobitsistaat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 66% Rifabutiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ 25-O-desatsetüül-rifabutiin: AUC: ↑ 525% C _{max} : ↑ 384% C _{min} : ↑ 394%	Kobitsistaadi ja rifabutiini koosmanustamine ei ole soovitatav. Kui nende kombineerimine on vajalik, on rifabutiini soovitatav annus 150 mg 3 korda nädalas kindlatel nädalapäevadel (nt esmaspäeval, kolmapäeval, reedel). Rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, k.a neutroopenia ja uveit, täpsema jälgimise vajadus on seotud desatsetüül-rifabutiini plasmakontsentratsiooni eeldatava suurenemisega. Rifabutiini annuse edasist vähendamist ei ole uuritud. Tuleb silmas pidada, et annus 150 mg kaks korda nädalas ei pruugi tagada rifabutiini optimaalset plasmakontsentratsiooni, millega kaasneb risk resistentsusele rifabutiini suhtes ja ravi ebaõnnestumise oht.
Makroliidantibiootikumid		
Klaritromütsiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Klaritromütsiini kontsentratsioon võib kobitsistaadiga koosmanustamisel suureneda.	Klaritromütsiini kontsentratsioon võib kobitsistaadiga koosmanustamisel suureneda. Atasanaviiriga/kobitsistaadiga koosmanustamisel tuleb kaaluda teiste antibiootikumide kasutamist. Vt annustamissoovitusi atasanaviiri ravimi omaduste kokkuvõttest. Klaritromütsiini koosmanustamisel darunaviiri/kobitsistaadiga vt annustamissoovitusi darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.
KASVAJAVASTASED RAVIMID		
Dasatiniib Nilotiniib Vinblastiin Vinkristiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Nende ravimite kontsentratsioonid võivad kobitsistaadiga koosmanustamisel suureneda.	Nende ravimite kontsentratsioonid võivad Tybost'iga koosmanustamisel suureneda, põhjustades nende kasvajakavastaste ravimitega tavaliselt seonduva võivate kõrvaltoimete tekkimiseohu suurenemist.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus kobitsistaat 150 mg ja atasnaviiri või darunaviiri koosmanustamise kohta
GLÜKOKORTIKOIDID		
Kõik kortikosteroidid, v.a kutaansed ravimid		
Peamiselt CYP3A poolt metaboliseeritavad kortikosteroidid (sh betametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon).	Koostoimeid ei ole uuritud. Samaaegsel manustamisel koos kobitsistaadiga võib nende ravimite plasmakontsentratsioon suureneada, põhjustades seerumi kortisoolisisalduse vähenemist.	Kobitsistaadi ja CYP3A poolt metaboliseeritavate kortikosteroidide (sh flutikasoonpropionaat või teised inhaleeritavad kortikosteroidid) samaaegne kasutamine võib suurendada kortikosteroidide süsteemsete toimete, sealhulgas Cushingi sündroomi ja neerupealiste supressiooni, tekkeriski. Samaaegne manustamine CYP3A poolt metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab ravimi kasutamisega seotud riskid. Nende ravimite kooskasutamise korral peab patsiente jälgima kortikosteroidide süsteemsete toimete suhtes. Eriti pikaajalise kasutamise puhul tuleb kaaluda teiste kortikosteroidide kasutamist, mille metabolism sõltub vähem CYP3A-st, nagu beklometasoon intranasaalseks ja inhalatsioonidena kasutamiseks.
SUUKAUDSED ANTIDIABEETIKUMID		
Metformiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kobitsistaat inhibeerib reversiivselt MATE1 ning metformiini kontsentratsioon võib kobitsistaadiga koosmanustamisel suureneada.	Tybost'i võtvate patsientide puhul on soovitatav nende hoolikas jälgimine ning metformiini annuste kohandamine.
NARKOOTILISED ANALGEETIKUMID		
Metadoon	Metadoon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Metadooni annuse kohandamine ei ole vajalik.
Buprenorfiin/naloksoon	Buprenorfiin: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Naloksoon: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Kobitsistaadi annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus kobitsistaat 150 mg ja atasanaviiri või darunaviiri koosmanustamise kohta
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Drospirenoon/etünnüülöstradiool (3 mg/0,02 mg üksikannus)/darunaviir (800 mg üks kord ööpäevas)/kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Drospirenoon: AUC: ↑ 58% C _{max} : ↔ C _{min} : NC Etünnüülöstradiool: AUC: ↓ 30% C _{max} : ↔ C _{min} : NC	Drospirenooni/etünnüülöstradioli koosmanustamisel darunaviiri/kobitsistaadiga on eeldatav etünnüülöstradioli plasmakontsentratsioonide vähenemine. Östrogeenipõhiste rasestumisvastaste vahendite koosmanustamisel darunaviiri/kobitsistaadiga on soovitatav alternatiivsete või täiendavate rasestumisvastaste vahendite kasutamine. Drospirenooni/etünnüülöstradioli manustamisel koos darunaviiri/kobitsistaadiga on eeldatav drospirenooni plasmakontsentratsioonide suurenemine. Kui drospirenooni/etünnüülöstradioli manustatakse koos darunaviiri/kobitsistaadiga, on võimaliku hüperkaleemia tõttu soovitatav kliiniline jälgimine.
Drospirenoon/etünnüülöstradiool (3 mg/0,02 mg üksikannus)/atasanaviir (300 mg üks kord ööpäevas)/kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Drospirenoon: AUC: ↑ 130% C _{max} : ↔ C _{min} : NC Etünnüülöstradiool: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NC	Drospirenooni/etünnüülöstradioli koosmanustamisel atasanaviiri/kobitsistaadiga on eeldatav drospirenooni plasmakontsentratsioonide suurenemine. Kui drospirenooni/etünnüülöstradioli manustatakse koos atasanaviiri/kobitsistaadiga, on võimaliku hüperkaleemia tõttu soovitatav kliiniline jälgimine.
Norgestimaat / etünnüülöstradiool	Koostoimeid ei ole uuritud. Kobitsistaadiga koosmanustamine võib mõjutada norgestimaadi kontsentratsioone.	Soovituste andmiseks atasanaviiri/kobitsistaadi või darunaviiri/kobitsistaadi kasutamise kohta teiste suukaudsete kontratseptiividega peale drospirenooni/etünnüülöstradioli andmed puuduvad. Kaaluda tuleb alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.
ANTIARÜTMIKUMID		
Disopüramiid Flekainiid Süsteemne lidokaiin Meksilitiin Propafenoon	Koostoimeid ei ole uuritud. Nende antiarütmikumide kontsentratsioonid võivad kobitsistaadiga koosmanustamisel suurenedada.	Nende antiarütmikumide ja Tybost'i koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik, soovitatav on patsiendi kliiniline jälgimine.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C_{max}, C_{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus kobitsistaat 150 mg ja atasanaviiri või darunaviiri koosmanustamise kohta
Digoksiin (0,5 mg üksikannus) / kobitsistaat (150 mg mitmed annused)	Digoksiini plasmakontsentratsioon võib kobitsistaadiga koosmanustamisel suurenedada. Digoksiin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41% C _{min} : ND	Digoksiini maksimaalne kontsentratsioon suureneb Tybost'iga koosmanustamisel. Algselt tuleb määrata digoksiini väikseim annus. Jälgida tuleb digoksiini sisaldust seerumis ja neid näitajaid tuleb kasutada digoksiini annuse tüitrimiseks soovitud kliinilise toime saavutamiseks.
ANTIHIPERTENSIIVSED RAVIMID		
Metoprolool Timolool	Koostoimeid ei ole uuritud. Beetablokaatorite kontsentratsioon võib kobitsistaadiga koosmanustamisel suurenedada.	Nende beetablokaatorite koosmanustamisel Tybost'iga on soovitatav kliiniline jälgimine ja vajalikuks võib osutada annuse vähendamise.
Amlodipiin Diltiaseem Felodipiin Nikardipiin Nifedipiin Verapamiil	Koostoimeid ei ole uuritud. Kaltsiumikanali blokaatorite kontsentratsioon võib kobitsistaadiga koosmanustamisel suurenedada.	Nende ravimite ja Tybost'i koosmanustamisel on soovitatav ravitoime ja kõrvaltoimete kliiniline jälgimine.
ENDOTELIINI RETSEPTORITE ANTAGONISTID		
Bosentaan	Koostoimeid ei ole uuritud. Bosentaani koosmanustamine kobitsistaadiga võib viia kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni vähenemiseni.	Atasanaviiri või darunaviiri plasmakontsentratsioon võib kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni vähenemise tagajärjel väheneda ning põhjustada ravitoime kadumist ja resistentsuse välja kujunemist. Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
ANTIKOAGULANDID		
Dabigatraan	Koostoimeid ei ole uuritud. Tybost'iga koosmanustamine võib viia dabigatraani plasmakontsentratsiooni suurenemiseni, mil on sama toime kui teistel tugevatel P-gp inhibiitoritel.	Kobitsistaadi ja dabigatraani koosmanustamine on vastunäidustatud.
Apiksabaan Rivaroksabaan Edoksabaan	Koostoimeid ei ole uuritud. Kobitsistaadiga koosmanustamine võib viia uute suukaudsete koagulantide plasmakontsentratsiooni suurenemiseni, mistõttu võib esineda suurenenud veritsemisoht.	Apiksabaani, rivaroksabaani või edoksabaani ja kobitsistaadi koosmanustamine ei ole soovitatav.
Varfariin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kobitsistaadiga koosmanustamine võib mõjutada varfariini sisaldust.	Tybost'iga koosmanustamisel on soovitatav jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (INR).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus kobitsistaat 150 mg ja atasanaviiri või darunaviiri koosmanustamise kohta
KRAMBIVASTASED AINED		
Karbamasepiin (200 mg kaks korda ööpäevas) / elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) / kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	<p>Karbamasepiini, tugeva CYP3A indutseerija koosmanustamine võib viia kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni märkimisväärse vähenemiseni.</p> <p>Kobitsistaat: AUC: ↓ 84% C_{max}: ↓ 72% C_{min}: ↓ 90%</p> <p>Karbamasepiin: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↑ 40% C_{min}: ↑ 51%</p> <p>Karbamasepiin-10,11-epoksiid: AUC: ↓ 35% C_{max}: ↓ 27% C_{min}: ↓ 41%</p>	<p>Karbamasepiin, tugev CYP3A indutseerija, vähendab kobitsistaadi ning atasanaviiri või darunaviiri plasmakontsentratsioone, mis võib põhjustada ravitoime kadumist ja resistentsuse välja kujunemist. Kobitsistaadi koosmanustamine karbamasepiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)</p>
INHALEERITAVAD BEETAAGONISTID		
Salmeterool	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p>Salmeterooli koosmanustamine kobitsistaadiga võib põhjustada salmeterooli plasmakontsentratsiooni suurenemist.</p>	<p>Salmeterooli plasmakontsentratsiooni suurenemist seostatakse võimalike raskete ja/või eluohtlike reaktsioonidega.</p> <p>Salmeterooli ja Tybost'i koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).</p>
HMG Co-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Fluvastatiin Pitavastatiin Pravastatiin	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p> <p>Kobitsistaadiga koosmanustamine võib suurendada HMG Co-A reduktaasi inhibiitorite plasmakontsentratsioone.</p>	<p>Atasanaviiri/kobitsistaadiga või darunaviiri/kobitsistaadiga koosmanustamine suurendab eeldatavasti pitavastatiini, fluvastatiini või pravastatiini plasmakontsentratsiooni.</p> <p>Kobitsistaadi koosmanustamisel pitavastatiiniga tuleb olla ettevaatlik.</p> <p>Lisateavet koos nende ravimitega kasutamise kohta vt atasanaviiri või darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.</p>
Rosuvastatiin (10 mg üksikannus) / atasanaviir (300 mg üks kord ööpäevas) / kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	<p>Rosuvastatiin: AUC: ↑ 242% C_{max}: ↑ 958% C_{min}: NC</p> <p>Kobitsistaat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Koosmanustamisel atasanaviiri/kobitsistaadiga suurenevad rosuvastatiini plasmakontsentratsioonid.</p> <p>Koosmanustamise vajadusel ärge suurendage ööpäevast annust üle 10 mg ja soovitatav on patsiendi ohutuse kliiniline jälgimine (nt müopaatia suhtes).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus kobitsistaat 150 mg ja atasanaviiri või darunaviiri koosmanustamise kohta
Rosuvastatiin (10 mg üksikannus) / darunaviir (800 mg üks kord ööpäevas) / kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Rosuvastatiin: AUC: ↑ 93% C _{max} : ↑ 277% C _{min} : NC Kobitsistaat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Koosmanustamisel darunaviiri/kobitsistaadiga suurenevad rosuvastatiini plasmakontsentratsioonid. Soovitav on alustada väikseima soovitusliku rosuvastatiini annusega ja tiitrida annust vastavalt ohutuse jälgimisel tuvastatud kliinilisele vastusele (nt müopaatia).
Atorvastatiin (10 mg üksikannus) / atasanaviir (300 mg) / kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Atorvastatiin: AUC: ↑ 822% C _{max} : ↑ 1785% C _{min} : NC Kobitsistaat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Koosmanustamisel atasanaviiri/kobitsistaadiga suurenevad atorvastatiini plasmakontsentratsioonid. Koosmanustamine ei ole soovitatav.
Atorvastatiin (10 mg üksikannus) / darunaviir (800 mg) / kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Atorvastatiin: AUC: ↑ 290% C _{max} : ↑ 319% C _{min} : NC Kobitsistaat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Koosmanustamisel darunaviiri/kobitsistaadiga suurenevad atorvastatiini plasmakontsentratsioonid. Kui koosmanustamine on vajalik, on soovitatav alustada 10 mg atorvastatiini annusega ja tiitrida annust vastavalt ohutuse jälgimisel tuvastatud kliinilisele vastusele (nt müopaatia).
FOSFODIESTERAASI TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Sildenafil Tadalafil Vardenafiil	Koostoimeid ei ole uuritud. PDE-5 inhibiitorid metaboliseeruvad peamiselt CYP3A vahendusel. Kobitsistaadiga koosmanustamine võib viia sildenafili, tadalafili ja vardenafiili plasmakontsentratsioonide suurenemiseni, mille tagajärjel võivad tekkida PDE-5 inhibiitoritega seonduvad kõrvaltoimed.	Tybost'i ja sildenafili koosmanustamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Tybost'i ja tadalafili koosmanustamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis tuleb olla ettevaatlik ning kaaluda annuse vähendamist. Erektilise düsfunktsiooni korral on Tybost'iga koosmanustamisel soovitatavad järgmised annused: sildenafili mitte rohkem kui 25 mg (üksikannus) 48 tunni jooksul, vardenafiili mitte rohkem kui 2,5 mg 72 tunni jooksul, tadalafili mitte rohkem kui 10 mg 72 tunni jooksul.
ANTIDEPRESSANDID		
Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d)		
Trasodoon	Koostoimeid ei ole uuritud. Kobitsistaadiga koosmanustamine võib suurendada trasodooni plasmakontsentratsiooni.	Enamiku SSRI klassi ravimite korral võib Tybost'iga koosmanustamisel osutada vajalikuks annuse tiitrimine.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus kobitsistaat 150 mg ja atasanaviiri või darunaviiri koosmanustamise kohta
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin Siroliimus Takroliimus	Koostoimeid ei ole uuritud. Kobitsistaadiga koosmanustamine võib suurendada nende immunosupressantide kontsentratsioone.	Tybost'iga koosmanustamisel on soovitatav patsiendi terapeutiline jälgimine.
NEUROLEPTIKUMID		
Perfenasiin Risperidoon Tioridasiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kobitsistaadiga koosmanustamine võib suurendada neuroleptikumide plasmakontsentratsiooni.	Nende neuroleptikumide koosmanustamisel Tybost'iga kaaluge neuroleptikumi annuse vähendamist.
SEDATIIVID/HÜPNOOTIKUMID		
Buspiroon Klorasepaat Diasepaam Estasolaam Flurasepaam Zolpideem	Koostoimeid ei ole uuritud. Kobitsistaadiga koosmanustamine võib suurendada nende sedatiivide/hüpnootikumide kontsentratsioone.	Nende sedatiivide/hüpnootikumide puhul võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine ja soovitatav on kontsentratsiooni jälgimine.
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kobitsistaadiga koosmanustamine võib suurendada kolhitsiini plasmakontsentratsiooni.	Vajalikuks võib osutada annuse vähendamise. Kobitsistaati ei tohi koosmanustada neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel.

ND = ei ole määratud

NC = ei ole arvatud

DOAC = otsesed suukaudsed antikoagulandid

¹ Uuring viidi läbi tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kobitsistaadi kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed ei näita kobitsistaadi otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ravi kobitsistaadi ja atasanaviiriga või darunaviiriga raseduse ajal põhjustab võrreldes sünnitusjärgse ajaga madalamat atasanaviiri või darunaviiri ekspositsiooni, mis võib olla seotud viroloogilise ebaõnnestumise ja HIV-infektsiooni emalt lapsele ülekandumise riski suurenemisega. Ravi kobitsistaadi ja atasanaviiriga või darunaviiriga raseduse ajal ei tohi alustada ning naiste puhul, kes rasestuvad kobitsistaadi ja atasanaviiriga või darunaviiriga ravimise ajal, tuleb kasutada alternatiivset raviskeemi (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas kobitsistaat/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et kobitsistaat/metaboliidid erituvad piima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Seetõttu ei tohi Tybost'i kasutada rinnaga toitmise ajal.

HIV ülekandumise vältimiseks imikule ei soovitata HIV-infektsiooniga naistel üldreeglina mitte mingil tingimusel oma imikuid rinnaga toita.

Fertiilsus

Kobitsistaadi toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita kobitsistaadi kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tyboost ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb siiski teavitada, et ravi ajal kobitsistaati sisaldavate raviskeemidega on esinenud pearinglust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kobitsistaadi abil võimendatud atasanaviiri kõrvaltoimed olid sarnased ritonaviiri abil võimendatud atasanaviiri ohutusprofiiliga. Kobitsistaadi abil võimendatud atasanaviiri kõige sagedamad kõrvaltoimed olid seotud suurenenud bilirubiinisaldusega (vt tabel 4).

Kõrvaltoimete koondtabel

Kobitsistaadi ohutus põhineb 144 nädala andmetel III faasi randomiseeritud aktiivse kontrollrühmaga kliinilisest uuringust (GS-US-216-0114), milles 692 ravi varem mitte saanud patsienti said vähemalt ühe annuse kobitsistaadi abil võimendatud atasanaviiri (n = 344) või ritonaviiri abil võimendatud atasanaviiri (n = 348), mida manustati koos emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi fikseeritud annusega. Nendest 692 patsiendist sai 613 patsienti (300 atasanaviiri/kobitsistaati ja 313 atasanaviir/ritonaviiri) vähemalt 48 nädalat ravi ja 496 patsienti (250 atasanaviiri/kobitsistaati ja 246 atasanaviir/ritonaviiri) vähemalt 144 nädalat ravi.

Allolevas tabelis 3 on organsüsteemide ja esinemissageduse järgi toodud kliinilises uuringus GS-US-216-0114 144 nädala kestel täheldatud kobitsistaadi abil võimendatud atasanaviiri kõrvaltoimed. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4. III faasi uuringust GS-US-216-0114 144 nädala kestel saadud andmetel põhinev kobitsistaadi abil võimendatud atasanaviiri kõrvaltoimete koondtabel

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Sage:	hüperglükeemia, söögiisu suurenemine
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage:	unetus, ebatavalised unenäod
Aeg-ajalt:	depressioon, unehäired
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage:	peavalu, pearinglus, unisus, maitsetundlikkuse häired
<i>Silma kahjustused</i>	
Väga sage:	okulaarne ikterus
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage:	Iiveldus
Sage:	oksendamise, diarröa, düspepsia, valu kõhus, kõhu puhitus, soolegaasid, suukuivus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Väga sage:	Kollatõbi
Sage:	Hüperbilirubineemia

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage:	Lööve
Aeg-ajalt:	Sügelus
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt:	Müalgia
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Aeg-ajalt:	neerukivitõbi, hematuuria, proteiinuuria
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage:	Väsimus
Aeg-ajalt:	püreeksia, astenia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerufunktsiooni kahjustus

Kobitsistaadi toimel on täheldatud hinnangulise kreatiini kliirensi vähenemist kreatiini tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu. Ainuüksi kobitsistaadi inhibeerivast toimest põhjustatud seerumi kreatiiniisisalduse suurenemine võrreldes ravi alguse eelsete näitajatega ei ületa tavaliselt 0,4 mg/dl.

Uuringus GS-US-216-0114 ilmnis hinnangulise kreatiini kliirensi vähenemine varasemas ravis kobitsistaadiga, mille järel see stabiliseerus. Hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni määra (eGFR Cockcroft-Gaulti meetodil) keskmine muutus (\pm SD) oli pärast 144 ravinädalat kobitsistaadi abil võimendatud atasanaviiri pluss emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi fikseeritud annuse rühmas $-15,1 \pm 16,5$ ml/min ja ritonaviiri abil võimendatud atasanaviiri pluss emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi fikseeritud annuse rühmas $-8,0 \pm 16,8$ ml/min.

Toime maksale

Uuringus GS-US-216-0114 oli hüperbilirubineemia (> 1 x normväärtuse ülemine piir) esinemine sage kobitsistaadi abil võimendatud atasanaviiri pluss emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi fikseeritud annuse rühmas (97,7%) ja ritonaviiri abil võimendatud atasanaviiri pluss emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi fikseeritud annuse rühmas (97,4%) kõigi 144 ravinädala lõikes. Bilirubiini sisalduse tõusu (> 2 x normväärtuse ülemine piir) esines aga sagedamini kobitsistaadi abil võimendatud rühmas (88,0%) kui ritonaviiri abil võimendatud rühmas (80,9%). Uuringuravimi katkestamist bilirubiiniga seotud kõrvaltoimete tõttu esines harva ning esinemissagedus oli mõlemas rühmas sarnane (4,9%-l kobitsistaadi abil võimendatud rühmas ja 4,0%-l ritonaviiri abil võimendatud rühmas). Alaniinaminotransferaasi või aspartaaminotransferaasi tõusu (> 3 x normväärtuse ülemine piir) täheldati 12,8%-l kobitsistaadi abil võimendatud rühma uuringus osalejatest ja 9,0%-l ritonaviiri abil võimendatud rühma uuringus osalejatest.

Lapsed

Avatud kliinilises uuringus (GS-US-216-0128), milles kasutati kobitsistaadi abil võimendatud atasanaviiri (n = 14) või darunaviiri (n = 7) pluss kahte NRTI-d, hinnati kobitsistaadi ohutust kuni 48 nädala jooksul 21-l HIV-1 infektsiooniga viroloogiliselt supresseeritud lapsel vanuses 12 kuni 18 aastat. Selles uuringus oli kobitsistaadi ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Muu(d) eripopulatsioon(id)

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Kobitsistaadi abil võimendatud atasanaviiri või darunaviiri pluss kahe NRTI avatud kliinilises uuringus (GS-US-236-0118) hinnati Tybost'i ohutust 73-l HIV-1 infektsiooniga, varem ravitud, kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (eGFR Cockcroft-Gaulti meetodil 50...89 ml/min) patsiendil, kellel vahetati farmakokineetiliste omaduste võimendaja ritonaviir kobitsistaadile-. 96-l nädalal oli seerumi kreatiiniisisalduse keskmine muutus $0,07 \pm 0,15$ mg/dl ja eGFR (Cockcroft-Gaulti meetodil) keskmine muutus $-6,2 \pm 9,07$ ml/min. Kobitsistaadi toime seerumi kreatiiniisisaldusele ja eGFR-ile patsientidel, kellel uuringus GS-US-236-0118 vahetati ritonaviir kobitsistaadile, oli uuringus GS-US-216-0114 kooskõlas toimega ravi varem mittesaanud patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse suhtes (vt lõik 4.8). Kobitsistaadi üleannustamisel koosneb ravi üldistest toetavatest meetmetest, sh eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

Kobitsistaadi üleannustamisel puudub kindel antidoot. Kuna kobitsistaat on ulatuslikult seondunud plasmavalkudega, ei ole selle oluline eritumine hemo- või peritoneaaldialüüsi käigus tõenäoline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kõik teised raviained, ATC-kood: V03AX03

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Kobitsistaat on selektiivne pöördumatu CYP3A alatüübi tsütokroom P450 inhibiitor. Kobitsistaat inhibeerib CYP3A vahendusel toimuvat metabolismi, mis võimendab madala suukaudse biosaadavuse ning CYP3A-st sõltuva metabolismi tõttu lühenenud poolestusajaga CYP3A substraatide (nt atasanaviir või darunaviir) süsteemset plasmakontsentratsiooni.

Kobitsistaadi toime atasanaviiri farmakokineetikale ilmnas III faasi uuringu GS-US-216-0114 farmakokineetilises alauuringus (n = 48), kus HIV-1-ga nakatunud patsiendid said atasanaviiri 300 mg + kobitsistaati 150 mg või atasanaviiri 300 mg + ritonaviiri 100 mg, mõlemal juhul kombinatsioonis emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi fikseeritud annusega. Atasanaviiri püsikontsentratsiooni farmakokineetilised parameetrid olid võrreldavad võimendamisel kobitsistaadi *versus* ritonaviiri abil (vt tabel 5).

Tabel 5. Atasanaviiri farmakokineetilised parameetrid, keskmine ± standardhälve (%CV) III faasi uuringu GS-US-216-0114 farmakokineetilises alauuringus

Atasanaviiri farmakokineetilised parameetrid	Atasanaviir + kobitsistaat^a (n = 22)	Atasanaviir + ritonaviir^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 Pluss emtritsitabiin 200 mg ja tenofoviirdisoproksiilfumaraat 300 mg fikseeritud annusega tastraviskeemiga

Kobitsistaadi farmakokineetilist võimendavat toimet darunaviirile hinnati I faasi kliinilises uuringus GS-US-216-0115 31-l tervel uuritaval, kellele manustati 10 päeva vältel üks kord ööpäevas 800 mg darunaviiri kombinatsioonis 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga. Darunaviiri püsikontsentratsiooni farmakokineetilised parameetrid olid võrreldavad võimendamisel kobitsistaadi *versus* ritonaviiri abil (vt tabel 6).

Tabel 6. Üks kord ööpäevas koos 150 mg kobitsistaadiga või 100 mg ritonaviiriga manustatud 800 mg darunaviiri farmakokineetilised parameetrid [keskmine ± standardhälve (%CV)]

Darunaviiri farmakokineetilised parameetrid	Darunaviir 800 mg + kobitsistaat 150 mg üks kord ööpäevas (n = 31)	Darunaviir 800 mg + ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas (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)

Viirusvastane toime *in vitro*

Kobitsistaat ei oma märgatavat viirusvastast toimet HIV-1-le, HBV-le ega HCV-le ja ei antagoniseeri HIV-i inhibiitorite viirusvastast toimet.

Kliinilised kogemused

Randomiseeritud kontrollitud uuringutelt saadud viirusvastase efektiivsuse andmed on saadaval kobitsistaadi abil võimendatud atasanaviiri, aga mitte kobitsistaadi abil võimendatud darunaviiri kohta (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Ravi varem mitte saanud HIV-1 infektsiooniga patsiendid

Koos atasanaviiriga manustatava kobitsistaadi ohutust ja efektiivsust HIV-1 infektsiooniga patsientidel hinnati randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuringus GS-US-216-0114 ravi varem mitte saanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kellel oli hinnanguline kreatiniini kliirens enne ravi algust üle 70 ml/min (n = 692).

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas 300 mg atasanaviiri + 150 mg kobitsistaati üks kord ööpäevas või 300 mg atasanaviiri + 100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas, mida manustati fikseeritud taustaravimiga, mis koosnes 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraadist ja 200 mg emtritsitabiinist ühe fikseeritud annusega tableti kujul. Randomiseerimine stratifitseeriti HIV-1 RNA sisalduse järgi ($\leq 100\,000$ koopiat/ml või $> 100\,000$ koopiat/ml). Viroloogilist vastust hinnati mõlemas ravirühmas ja seda määratleti kui tuvastamatu viiruskoormuse (< 50 HIV-1 RNA koopiat/ml) saavutamist. Viirused olid teadaolevalt enne ravi algust vastuvõtlikud atasanaviirile, emtritsitabiinile ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadile.

Uuringu GS-US-216-0114 ravieelsed näitajad ja ravi tulemuste andmed 48. ja 144. nädalal on toodud vastavalt tabelites 7 ja 8.

Tabel 7. Uuringus GS-US-216-0114 osalenud retroviirusvastast ravi varem mitte saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud uuringus osalejate demograafilised ja ravieelsed haiguse andmed

	Atasanaviir + kobitsistaat ^a (n = 344)	Atasanaviir + ritonaviir ^a (n = 348)
Demograafilised andmed		
Keskmine iga aastates (minimaalne-maksimaalne)	36 (19...62)	37 (19...70)
Sugu		
Mehed	83,4%	82,5%
Naised	16,6%	17,5%
Etniline kuuluvus		
Valgenahalised	57,6%	61,8%
Mustanahalised või Aafrika päritoluga	18,9%	18,1%
Aasialased	12,8%	10,6%
Muu	10,8%	9,5%

	Atasanaviir + kobitsistaat^a (n = 344)	Atasanaviir + ritonaviir^a (n = 348)
Haiguse algnäitajad^a		
Keskmine algne plasma HIV-1 RNA (vahemik) log ₁₀ koopiat/ml	4,78 (3,22...6,43)	4,84 (3,21...6,44)
Uuringus osalejate osakaal, kelle viiruskoormus oli > 100 000 koopiat/ml	38,4%	41,1%
Keskmine algne CD4+rakkude arv (vahemik), x 10 ⁶ rakku/l	348 (1...1,075)	341 (10...1,455)
Uuringus osalejate osakaal, kelle CD4+ rakkude arv oli < 200 rakku/mm ³	17,4%	16,4%

^a Pluss emtritsitabiin 200 mg ja tenofoviirdisoproksiilfumaraat 300 mg fikseeritud annusega taustaviskeemiga

Tabel 8. Uuringu GS-US-216-0114 randomiseeritud ravi viroloogilised tulemusnäitajad 48. ja 144. nädalal

	48. nädal^a		144. nädal^b	
	Atasanaviir + kobitsistaat^f (n = 344)	Atasanaviir + ritonaviir^f (n = 348)	Atasanaviir + kobitsistaat^f (n = 344)	Atasanaviir + ritonaviir^f (n = 348)
Ravi viroloogiline õnnestumine HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	85%	87%	72%	74%
Ravirühmade erinevus	-2,2% (95% usaldusvahemik = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% usaldusvahemik = -8,7%, 4,5%)	
Ravi viroloogiline ebaõnnestumine^c	6%	4%	8%	5%
48. või 144. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	9%	9%	20%	21%
Uuringuravimi võtmise katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^d	6%	7%	11%	11%
Uuringuravimi võtmise katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	0%	0%	< 1%	< 1%

^a 48. nädala andmete kogumise aeg jääb vahemikku 309...378 päeva (kaasaarvatud).

^b 144. nädala andmete kogumise aeg jääb vahemikku 967...1050 päeva (kaasaarvatud).

^c Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel oli 48. või 144. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; uuringus osalejad, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; uuringus osalejad, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viraalne väärtus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.

^d Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kuni andmete kogumise ajani, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.

^e Siia kuuluvad muuhulgas uuringus osalejad, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine, nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine.

^f Pluss emtritsitabiin 200 mg ja tenofoviirdisoproksiilfumaraat 300 mg fikseeritud annusega taustaviskeemiga

Võrrelduna atasanaviiri + ritonaviiri + emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi fikseeritud annusega ei jäänud atasanaviir + kobitsistaat + emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi fikseeritud annus HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutamisel samaväärsuselt alla.

Muutused CD4+ rakkude arvus 48. ja 144. nädala lõikes uuringus GS-US-216-0114 on toodud tabelis 9.

Tabel 9. Muutused CD4+ rakkude arvus 48. ja 144. nädala lõikes uuringus GS-US-216-0114

	48. nädal		144. nädal	
	Atasnaviir+ kobitsistaat ^a (n = 344)	Atasnaviir+ ritonaviir ^a (n = 348)	Atasnaviir+ kobitsistaat ^a (n = 344)	Atasnaviir+ ritonaviir ^a (n = 348)
CD4+ T-rakkude arvu keskmine tõus võrreldes ravieelsete näitajatega (rakku/mm ³) ^b	213	219	310	332

^a Pluss emtritsitabiin 200 mg ja tenofoviirdisoproksiilfumaraat 300 mg fikseeritud annusega taustraviskeemiga

^b Puudub = analüüsist välja jäetud

Uuringus GS-US-216-0114 144. nädalal tehtud ravile mitteallunud uuritavate analüüsis olid hinnatavad genotüüpilised andmed ravieelsetelt ja ravile mitteallunud isolaatidelt kobitsistaadi rühmas saadaval kõigi 21 virooloogilise ebaõnnestumise kohta. 21-st patsiendist kolmel (3) tekkis emtritsitabiini resistentsusega seotud substitutsioon M184V. Ühelgi uuritaval ei tekkinud tenofoviiri resistentsusega seotud substitutsiooni K65R või K70E ega ühtegi primaarset proteaasi inhibiitorite resistentsusega seotud substitutsiooni. Ritonaviiri rühmas on genotüüpilised andmed saadaval kõigi 19 virooloogilise ebaõnnestumise kohta. 19-st patsiendist ühel (1) tekkis emtritsitabiini resistentsusega seotud substitutsioon M184V ilma tenofoviiri või primaarse proteaasi inhibiitori resistentsusega seotud substitutsioonita.

Lapsed

Koos atasnaviiri või darunaviiriga manustatava kobitsistaadi ohutust ja efektiivsust hinnati 21-1 HIV-1 infektsiooniga virooloogiliselt supresseeritud lapsel vanuses 12 kuni 18 aastat, kelle algne hinnanguline kreatiniini kliirens oli ≥ 90 ml/min, II/III faasi avatud uuringus GS-US-216-0128. Patsiendid said kobitsistaati 150 mg üks kord ööpäevas koos atasnaviiriga 300 mg üks kord ööpäevas (n = 14) või darunaviiriga 800 mg üks kord ööpäevas (n = 7), kusjuures mõlemat manustati koos foonraviga, mis sisaldas kahte NRTI-d.

Patsientide keskmine vanus oli 14 aastat (vahemik: 12 kuni 17); 62% olid meessoost; 38% olid asiaadid, 33% olid valged ja 19% olid mustanahalised. Kahekümnel (20) isikul 21-st oli plasma HIV-1 RNA algväärtus < 50 koopiat/ml ja ühel isikul oli plasma HIV-1 RNA algväärtus 50 koopiat/ml.

Kobitsistaat + atasnaviiriga ravitud patsientidel olid CD4+ rakkude arvu ja CD4+ osakaalu t algväärtuste mediaanid vastavalt 770 rakku/mm³ (vahemik: 486 kuni 1765) ja 33% (vahemik: 23% kuni 45%). 48. nädalal säilitas 93% (13/14) patsientidest HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ning CD4+ rakkude arvu ja CD4+ osakaalu muutuse mediaan algväärtusest oli vastavalt -60 rakku/mm³ ja -0,3%. Kobitsistaat + darunaviiriga ravitud patsientidel olid CD4+ rakkude arvu ja CD4+ osakaalu algväärtuste mediaanid vastavalt 1117 rakku/mm³ (vahemik: 658 kuni 2416) ja 45% (vahemik: 28% kuni 56%). 48. nädalal säilitas 86% (6/7) patsientidest HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml (ühe isiku puhul puudusid andmed) ning CD4+ rakkude arvu ja CD4+ osakaalu mediaanne muutus algväärtusest oli vastavalt -342 rakku/mm³ ja -6%. Kokku kvalifitseerus resistentsusanalüüsi jaoks 21 patsiendist 3: ühel patsiendil ei esinenud resistentsust proteaasi ega pöördtranskriptaasi suhtes ja kahe patsiendi puhul puudusid andmed testi ebaõnnestumise tõttu.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada kobitsistaadiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-1 infektsiooni ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast kobitsistaadi suukaudset koos toiduga manustamist HIV-1 infektsiooniga patsientidele saavutati maksimaalsed plasmakontsentratsioonid kobitsistaadiga 4 tundi pärast manustamist. Keskmised püsi- ja väärtused C_{max} , AUC_{tau} , ja C_{trough} (keskmine \pm standardhälve) HIV-1 infektsiooniga patsientidel ($n = 68$) pärast mitme kobitsistaadi annuse manustamist olid vastavalt $1,2 \pm 0,3 \mu\text{g/ml}$, $10,9 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ja $0,07 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$.

Tybst'iga ei ole toidu toime uuringut läbi viidud. Kliinilistes uuringutes manustati kobitsistaati koos atasanaviiri või darunaviiriga täis kõhu tingimustes vastavalt nende ainete ravimi omaduste kokkuvõtetele. Tybst'i on soovitatav manustada koos toiduga.

Jaotumine

Kobitsistaadi seonduvus inimese plasmavalkudega on 97...98% ning keskmine plasma ja vere ravimikontsentratsioonide suhe oli 2.

Biotransformatsioon

Kobitsistaat metaboliseeritakse CYP3A (peamine) ja CYP2D6 (teisene) vahendatud oksüdatsiooni teel ning glükuronidatsiooni ei toimu. Pärast [^{14}C]kobitsistaadi suukaudset manustamist moodustas muutumatu kobitsistaat 99% plasmas ringlevast radioaktiivsusest. Uriinis ja roojas on metaboliitide sisaldus väike ja see ei soodusta kobitsistaadi CYP3A-d inhibeerivat toimet.

Eritumine

Pärast [^{14}C]kobitsistaadi suukaudset manustamist eritus väljaheidete ja uriiniga vastavalt 86% ja 8,2% annusest. Kobitsistaadi keskmine lõplik plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 3-4 tundi pärast Tybst'i manustamist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Sarnaselt teiste pöördumatute CYP3A inhibiitoritega on kobitsistaadi ekspositsioon mittelineaarne ja annuse vahemikus 50...400 mg annusest suurem.

Eakad

Eakatel (65 aastat ja vanemad) ei ole kobitsistaadi farmakokineetikat põhjalikult uuritud.

Sugu

Kobitsistaadi farmakokineetikas ei ole täheldatud soost tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Etniline kuuluvus

Kobitsistaadi farmakokineetikas ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi etnilisest kuuluvusest tingitud erinevusi.

Lapsed

Uuringus GS-US-216-0128 kobitsistaadi abil võimendatud atasanaviiri ($n = 14$) või darunaviiri ($n = 7$) saanud lastel vanuses 12 kuni < 18 aastat olid atasanaviiri ja kobitsistaadi (AUC_{tau} , C_{max} ja C_{trough}) ekspositsioonid kõrgemad (24% kuni 180%) kui täiskasvanutel; suurenemist ei peetud siiski kliiniliselt oluliseks, kuna täiskasvanute ja laste ohutusprofiilid olid sarnased. Darunaviiri keskmine C_{trough} oli lastel madalam (61%) kui täiskasvanutel, kuid seda ei peetud ekspositsioon-vastuse seoste põhjal

kliiniliselt oluliseks. Kobitsistaadi farmakokineetikat alla 12-aastastel või < 35 kg kaaluvatel lastel ei ole uuritud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Teostati uuring kobitsistaadi farmakokineetika uurimiseks HIV-1 infektsioonita patsientidel, kellel oli raske neerufunktsiooni kahjustus (hinnanguline kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min). Kooskõlas kobitsistaadi väikese renaalse kliirensiga ei täheldatud raske neerufunktsiooni kahjustusega ja tervete patsientide võrdluses olulisi erinevusi kobitsistaadi farmakokineetikas.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kobitsistaat metaboliseeritakse ja eritatakse peamiselt maksas. Teostati uuring kobitsistaadi farmakokineetika uurimiseks mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass B) HIV-1 infektsioonita patsientidel. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega ja tervete isikute võrdluses ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi kobitsistaadi farmakokineetikas. Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole kobitsistaadi annuste kohandamine vajalik. Raske maksafunktsiooni kahjustuse (Child-Pugh klass C) mõju kobitsistaadi farmakokineetikale ei ole uuritud.

Kaasuv B- ja/või C-hepatiidi viirusinfektsioon

Kaasuva B- ja/või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientidel ei ole kobitsistaadi farmakokineetikat põhjalikult uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottide ja küülikute arengutoksilisuse uuringutes teratogeenseid toimeid ei täheldatud. Rottidel tekkisid emasloomadel märkimisväärset toksilisust tekitavate annuste manustamisel muutused loodete lülisamba ja rinnaku luustumises.

Ex vivo uuringutes küülikutel ja *in vivo* uuringutes koertel täheldati, et inimese soovitatavast 150 mg päevaannusest vähemalt 10 korda kõrgemat keskmist plasmakontsentratsiooni andvate annuste puhul on kobitsistaadil nõrk QT-intervalli pikendamise potentsiaal, mis võib PR-intervalli veidi pikendada ja vähendada vasaku vatsakese funktsiooni.

Kobitsistaadiga läbi viidud pikaajaline kartsinogeensuse uuring rottidel näitas tumorigeenet potentsiaali sellele liigile, kuid inimeste seisukohast ei ole sellel tähtsust. Pikaajaline kartsinogeensuse uuring hiirtel ei näidanud kartsinogeenset potentsiaali.

Kobitsistaadi toimeaine püsib keskkonnas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

kolloidne veevaba ränidioksiid
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat
mikrokristalliline tselluloos

Tableti õhuke polümeerikate

päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110)
makrogool 3350 (E1521)
polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud) (E1203)
talk (E553B)
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ning kuivatusainet (silikageel).

Saadaval on pakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga või 3 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. september 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. juuli 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI JA PAKENDI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tybost 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
kobitsistaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg kobitsistaati.

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast FCF alumiiniumlakki (E110), lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/872/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/872/002 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tybost [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [Ainult välispakendil]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}
[Ainult välispakendil]

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tybost 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid kobitsistaat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tybost ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tybosti võtmist
3. Kuidas Tybosti võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tybosti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tybost ja milleks seda kasutatakse

Tybost sisaldab toimeainet kobitsistaat.

Tybost'i kasutatakse 1 tüüpi inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni, omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (AIDS) põhjustava viiruse, raviks. Seda kasutatakse HIV-1 viirusega nakatunud täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel:

- kehakaaluga vähemalt 35 kg (kui manustatakse koos 300 mg atasanaviiriga) või
- kehakaaluga vähemalt 40 kg (kui manustatakse koos 800 mg darunaviiriga).

Tybost toimib **atasanaviiri või darunaviiri** (mõlemad on proteaasi inhibiitorid) **võimendajana** (*tugevdaja*), et parandada nende toimet (vt käesoleva infolehe lõik 3).

Tybost ei ravi otseselt teie HIV-i, vaid võimendab atasanaviiri ja darunaviiri sisaldust veres. Ravim aeglustab atasanaviiri ja darunaviiri lagunemist, nii et need jäävad organismi pikemaks ajaks.

2. Mida on vaja teada enne Tybost'i võtmist

Ärge võtke Tybosti

- **kui olete kobitsistaadi** või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud selle infolehe lõigus 6) **suhtes allergiline.**
- **Kui te võtate ravimit, mis sisaldab ükskõik millist järgnevatest ainetest:**
 - **alfusosiin**, kasutatakse suurenenud eesnäärme raviks;
 - **amiodaroon, kinidiin**, kasutatakse ebakorrapärase südamerütmi parandamiseks;
 - **dabigatraan**, kasutatakse trombide tekke vältimiseks ja raviks;
 - **karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin**, kasutatakse krampihooegade ennetamiseks;
 - **rifampitsiin**, kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide ennetamiseks ja raviks;
 - **dihüdroergotamiin, ergometriin, ergotamiin**, kasutatakse migreeni raviks;
 - **naistepuna** (*Hypericum perforatum*), taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul;
 - **lovastatiin, simvastatiin**, kasutatakse vere kolesteroolitaseme langetamiseks;

- **pimosiid, lurasidoon**, kasutatakse ebanormaalsete mõtete või tunnete raviks;
- **sildenafil**, kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni – haigus, mis raskendab hingamist – raviks;
- **triasolaam**, suukaudselt manustatav **midasolaam**, kasutatakse une soodustamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks.

→ **Kui mis tahes ülaltoodust puudutab teid, ei tohi te Tybost'i võtta ja peate sellest otsekohe oma arstile rääkima.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Te peate Tybost'i võtmise ajal jääma arsti järelevalve alla.

Te võite selle ravimi võtmise ajal ikkagi HIV-i edasi anda, kuigi efektiivne viirusvastane ravim vähendab riski. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist. See ravim ei ravi otseselt teie HIV-infektsiooni. Teil võivad sellegipoolest tekkida HIV-infektsiooniga seotud infektsioonid või muud haigused. Külstage regulaarselt oma arsti.

Enne Tybosti võtmist pidage nõu oma arstiga:

- **kui te võtate muud proteaasi inhibiitorit.** Atasanaviiri või darunaviiriga võetavat Tybost'i ei tohi kasutada koos muu viirusvastase ravimiga, mis nõuab võimendamist.
- **Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on või on olnud neeruhaigus või kui analüüsid viitavad neeruprobleemidele.** Teie arst kaalub hoolikalt, kas teid võib Tybost'iga ravida.
- **Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on või on olnud tõsine maksahaigus või kui analüüsid viitavad maksaprobleemidele.** Teie arst kaalub hoolikalt, kas teid võib Tybost'iga ravida.

→ **Kui mis tahes ülaltoodust puudutab teid, peate enne Tybost'i võtmist oma arstiga nõu pidama.**

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele vanuses alla 12 eluaasta või kes kaaluvad alla 35 kg (või 40 kg), lähtudes käesoleva infolehe lõigu 3 selgitustest. Tybost'i kasutamist lastel alla 12 eluaasta või kes kaaluvad alla 35 kg ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Tybost

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Tybost võib tekitada koostoimeid teiste ainetega. See võib mõjutada Tybost'i või teiste ravimite sisaldust teie veres. See võib peatada teie ravimite asjakohase toimimise või muuta mis tahes kõrvaltoimeid tugevamaks. Mõnedel juhtudel võib arstil tekkida vajadus kohandada teie ravimi annust või kontrollida ravimi sisaldust veres.

Mõnda ravimit ei tohi mitte mingil juhul koos Tybost'iga võtta.

Need on nimetatud lõigus „Ärge võtke Tybost'i – Kui te võtate ravimit, mis sisaldab ükskõik millist järgnevatest ainetest.”

HIV-infektsiooni ravis kasutatavad ravimid

Te ei tohi võtta Tybost'i koos teiste ravimitega, mis sisaldavad:

- **ritonaviiri,**
- **kobitsistaati.**

Öelge oma arstile, kui te võtate

- **muud proteaasi inhibiitorit,**
- **efavirensi,**
- **etraviriini,**
- **nevirapiini,**
- **maravirokki.**

→ Öelge oma arstile, kui te võtate mis tahes nimetatud HIV-i ravimit.

Muud tüüpi ravimid:

- **ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool ja flukonasool,** ravimid, mida kasutatakse seennakkuste raviks;
- **klaritromütsiin ja rifabutiin,** ravimid, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks;
- **dasatiniib, nilotiniib, vinblastiin ja vinkristiin,** ravimid, mida kasutatakse kasvajate raviks;
- **kortikosteroidid,** sealhulgas **betametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon.** Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, silmade, liigete ja lihaste põletikuliste seisundite ja teiste põletikuliste seisundite raviks. Kui teiste ravimite kasutamine ei ole võimalik, tohib neid ravimeid kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist ja arsti hoolikal jälgimisel kortikosteroidide kõrvaltoimete suhtes;
- **metformiin,** ravim, mida kasutatakse 2. tüüpi diabeedi raviks;
- **suukaudsed või siirdatud hormonaalsed rasestumisvastased** vahendid raseduse vältimiseks;
- **amlodipiin, digoksiin, diltiaseem, disopüramiid, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolol, meksiletiin, nikardipiin, nifedipiin, propafenoon, timolool ja verapamiil,** ravimid, mida kasutatakse südamehaiguste raviks;
- **bosentaan,** ravim, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks;
- **apiksabaan, edoksabaan, rivaroksabaan ja varfariin,** ravimid, mida kasutatakse trombide tekke vältimiseks ja raviks;
- **salmeterool,** ravim, mida kasutatakse astma raviks;
- **atorvastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin, pravastatiin ja rosuvastatiin,** ravimid, mida kasutatakse kolesteroolitaseme langetamiseks;
- **sildenafilil ja vardenafiil,** ravimid, mida kasutatakse impotentsuse raviks, ja **tadalafilil,** ravim, mida kasutatakse impotentsuse ja pulmonaalse hüpertensiooni raviks;
- **trasodoon,** ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- **tsüklosporiin, siroliimus ja takroliimus,** ravimid, mida kasutatakse keha immuunvastuse kontrollimiseks pärast implantaadi paigaldamist;
- **buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, perfenasiin, risperidoon, tioridasiin, zolpideem,** ravimid, mida kasutatakse närvisüsteemi häirete raviks;
- **kolhitsiin,** ravim, mida kasutatakse podagra raviks.

→ Öelge oma arstile, kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest.

→ Teatage oma arstile, kui te võtate neid või ükskõik milliseid teisi ravimeid. Ärge lõpetage ravi ilma arstiga nõu pidamata.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- **Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest kohe oma arsti.** Rasedad naised ei tohi Tybost'i koos atasanaviiri ega darunaviiriga võtta. Nende raviainete kogused teie veres võivad raseduse ajal väheneda ning seetõttu ei tarvitse need korralikult toimida.
- **Ärge toitke last rinnaga Tybost'i ravi ajal.** Ei ole teada, kas selle ravimi toimeaine eritub inimese rinnapiima. Kui teil on HIV, soovitatakse rinnaga mitte toita, et vältida teie rinnapiima kaudu HIV-i ülekandumist vastsündinule.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnel Tybost'i koos atasanaviiri või darunaviiriga võtnud patsiendil on esinenud peeringlust. Kui tunnete Tybost'i kasutamisel peeringlust, ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

Tybost sisaldab päikeseloojangukollast FCF-i alumiiniumlakki (E110)

Öelge oma arstile, kui te olete päikeseloojangukollase FCF-i alumiiniumlaki (E110) suhtes allergiline. Tybost sisaldab päikeseloojangukollast FCF-i alumiiniumlakki, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Tybosti võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus täiskasvanutele:

- Üks tablett päevas koos toiduga. Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada;
- Tybost'i tuleb võtta koos atasanaviiri (300 mg) või darunaviiriga (800 mg).

Soovitav annus 12- kuni 18-aastastele noorukitele:

- Üks tablett päevas koos toiduga. Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada;
- Tybost'i võtmisel koos atasanaviiriga (300 mg) peavad noorukid kaaluma vähemalt 35 kg.
- Tybost'i võtmisel koos darunaviiriga (800 mg) peavad noorukid kaaluma vähemalt 40 kg.

Võtke alati arsti poolt soovitatud annus. Nii saate olla kindel, et ravimi toime on täielik. Ärge muutke annust, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui te võtate Tybosti rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Tybost'i kogemata rohkem kui on soovitatud annus, võib suureneda ravimiga kaasnevate kõrvaltoimete tekkerisk (vt selle infolehe lõik 4).

Pidage kohe nõu oma arstiga või pöörduge nõustamiseks lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida te võtsite.

Kui te unustate Tybost'i võtta

On tähtis, et te ei jätaks ühtegi Tybost'i annust võtmata.

Kui teil jääb annus vahele ja te märkate seda:

- **12 tunni jooksul** Tybost'i tavapärase võtmise ajast, peate võtma ühe tableti niipea kui võimalik. Võtke tablett alati koos toiduga. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal koos atasanaviiri või darunaviiriga.
- **Pärast 12 või enama tunni möödumist** Tybost'i tavapärase võtmise ajast, ärge võtke vahelejäänud annust. Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal koos toiduga.

Ärge lõpetage Tybost'i võtmist

Ärge lõpetage Tybost'i võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata. Tybost'i ja atasanaviiri või darunaviiri võtmise lõpetamine võib vähendada teie arsti poolt tulevikus määratavata ravide tulemuslikkust.

Varuge Tybost'i alati sellises koguses, et see teil otsa ei lõppe. Kui teie Tybost'i varud hakkavad lõppema, muretsege lisa arsti või apteekri käest.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas mõnda kõrvaltoimetest põhjustab Tybost või teised ravimid, mida te samal ajal võtate, või HIV-haigus ise. Tybost'i ja atasanaviiri võtmisel võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida rohkem kui 1-l 10-st inimesest)

- halb enesetunne (*iiveldus*)
- kollane nahk ja/või silmad (*kollatõbi*)

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni 1-l 10-st inimesest)

- suhkruisalduse tõus veres (*hüperglükeemia*)
- söögiisu suurenemine, maitsetundlikkuse häired, suukuivus
- peavalu, pearinglus
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, seedehäired, mis põhjustavad einejärgselt valu (*düspepsia*), puhitustunne, soolegaasid (*puhitus*)
- suurenenud bilirubiinisaldus veres (*hüperbilirubineemia*)
- lööve
- unehäired, ebatavalised unenäod, uimasus, väsimus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni 1-l 100-st inimesest)

- veri uriinis (*hematuuria*)
- valk uriinis (*proteinuuria*)
- depressioon
- sügelus
- lihasvalu, nõrkus
- neerukivid
- palavik
- unehäire

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Lisateavet atasanaviiri või darunaviiri kõrvaltoimete kohta vt nende ravimite pakendi infolehest.

5. Kuidas Tybosti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast {Kõlblik kuni:}. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tybost sisaldab

Toimeaine on kobitsistaat. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg kobitsistaati.

Teised koostisosad on

Tableti sisu

Naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid.

Õhuke polümeerikate

Päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110), makrogool 3350 (E1521), polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud) (E1203), talk (E553B), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) (vt lõik 2 selles infolehes).

Kuidas Tybost välja näeb ja pakendi sisu

Tybost'i õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on märgitud "GSI" ja tableti teine külg on sile.

Tybost tarnitakse pudelites, millest igas on 30 tabletti (sisaldab silikageeli kuivatusainet kotikeses või karbis, mis tuleb tablettide kaitsmiseks pudelisse jätta). Kuivatusaine (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis, mida ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga, ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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) 8000 113700

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet kobitsistaadi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Sellel aruandlusperioodil avaldasid Momper jt artikli Pharmacokinetics of Atazanavir Boosted with Cobicistat During Pregnancy and Postpartum {Momper 2019}, milles kirjeldati uuringu IMPAACT P1026s tulemusi. Selles uuringus näitasid avaldatud farmakokineetilised andmed väiksemat kobitsistaadi (COBI) ja atasanaviiri (ATV) ekspositsiooni, kui kobitsistaati (COBI) kasutati võimendajana koos ATV-ga raseduse ajal, eriti teisel ja kolmandal trimestril, võrreldes sünnitusjärgse perioodiga. See tulemus oli kooskõlas varasemate uuringutega, mis näitasid, et elvitegraviiri (EVG) ja darunaviiri (DRV) ekspositsioon oli väiksem pärast nende kasutamist koos võimendajana kasutatud COBI-ga {Best 2017, Momper 2018}.

COBI ravimi põhiandmete lehte uuendati varem nii, et see sisaldas väidet, et raseduse ajal on teatatud COBI väiksematest ekspositsioonidest ja vajadust rasedaid naisi viiruskoormuse suhtes tähelepanelikult jälgida (registreeritud varasemas COBI perioodilises ohutusaruandes [27. august 2017 – 26. august 2018]). Müügiloa hoidja on esitanud ettepaneku uuendada COBI ravimi omaduste kokkuvõtet ja patsiendi infolehte, mis on heaks kiidetud väikeste muudatustega.

Käesolev Tybost'i tooteteabe ajakohastamise ettepanek on kooskõlas eelnevalt heaks kiidetud raseduse uuendustega, mis käsitlevad darunaviiri ja kobitsistaadi kasutamist raseduse ajal (protseduur EMEA/H/C/002572/WS1401/0044), ja hiljuti heaks kiidetud raseduse ajakohastatud teabega EVOTAZ'i (atasanaviir/kobitsistaat) tooteteabe kohta (protseduur EMEA/H/C/003904/II/0030).

Seetõttu ja vastavalt müügiloa hoidja ettepanekule ajakohastatakse kobitsistaati sisaldavate ravimite omaduste kokkuvõtteid ja patsiendi infolehti, et lisada hoiatus, et raseduse ajal ei alustataks atasanaviiri/kobitsistaadi manustamist, ning minna üle alternatiivsele ravirežiimile naistel, kes raseduvad ravi ajal atasanaviiri/kobitsistaadiga. Seetõttu tuleks kustutada praegune soovitus kasutada kobitsistaati ja atasanaviiri raseduse ajal ainult siis, kui potentsiaalne kasu õigustab potentsiaalset riski lootele ja emale.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Kobitsistaadi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et kobitsistaati sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.