

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Tybost 150 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg kobicistata.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 59 mikrograma bojila *sunset yellow FCF* (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Narančasta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 10,3 mm, s utisnutom oznakom „GSI“ na jednoj strani tablete i bez oznake na drugoj strani tablete.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Tybost je indiciran kao farmakokinetički pojačivač atazanavira 300 mg jedanput na dan ili darunavira 800 mg jedanput na dan kao dio kombinirane antiretrovirusne terapije u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, zaraženih virusom humane imunodeficijencije-1 (HIV-1):

- tjelesne težine od najmanje 35 kg ako se primjenjuje istodobno s atazanavirom ili
- tjelesne težine od najmanje 40 kg ako se primjenjuje istodobno s darunavirom.

Vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

#### Doziranje

Tybost se primjenjuje u kombinaciji s atazanavirom ili darunavirom, stoga je potrebno proučiti sažetak opisa svojstava lijeka atazanavira ili darunavira.

Tybost se mora primijeniti peroralno, jednom dnevno s hranom.

Doze lijeka Tybost i istodobno primijenjenog inhibitora proteaze, atazanavira ili darunavira, prikazane su u tablicama 1 i 2.

**Tablica 1: Režimi doziranja u odraslih osoba**

Doza lijeka Tybost	Doza inhibitora proteaze HIV-1
150 mg jednom dnevno	atazanavir 300 mg jednom dnevno
	darunavir 800 mg jednom dnevno

**Tablica 2: Režimi doziranja u adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, tjelesne težine  $\geq 35$  kg**

Tjelesna težina (kg)	Doza lijeka Tybost	Doza inhibitora proteaze HIV-1
$\geq 40$	150 mg jednom dnevno	atazanavir 300 mg jednom dnevno darunavir 800 mg jednom dnevno
35 do $< 40$	150 mg jednom dnevno	atazanavir 300 mg jednom dnevno

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Tybost unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, bolesnik mora što prije uzeti Tybost s hranom i potom ga nastaviti uzimati prema svom uobičajenom rasporedu u kombinaciji s atazanavirom ili darunavirom. Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Tybost u roku duljem od 12 sati, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati doze prema uobičajenom rasporedu.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nema dostupnih podataka na osnovu kojih bi se mogla preporučiti doza za bolesnike starije od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze kobicistata za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega uključujući i one s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Kobicistat nije proučavan u bolesnika koji su na dijalizi i stoga se ne mogu dati preporuke za te bolesnike.

Dokazano je da kobicistat smanjuje procijenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. Primjenu kobicistata se ne smije započinjati u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 70 ml/min ako bilo koji od istodobno primijenjenih lijekova (npr. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridizoproksil ili adefovir) zahtijeva prilagodbu doze na osnovi klirensa kreatinina. Vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze kobicistata u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre. Kobicistat nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Stoga se primjena lijeka Tybost ne preporučuje u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost kobicistata istodobno primijenjenog s atazanavirom u djece u dobi od 0 do manje od 12 godina ili tjelesne težine manje od 35 kg nisu ustanovljene. Sigurnost i djelotvornost kobicistata istodobno primijenjenog s darunavirom u djece u dobi od 0 do manje od 12 godina ili tjelesne težine manje od 40 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Tybost se mora uzimati peroralno, jedanput na dan, s hranom (vidjeti dio 5.2). Filmom obložena tableta ne smije se žvakati niti drobiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je istodobna primjena s lijekovima čiji klirens uvelike ovisi o CYP3A i kod kojih su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima. Stoga se Tybost ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji uključuju, ali nisu ograničeni na sljedeće lijekove (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5):

- antagonisti alfa 1-adrenoreceptora: alfuzozin

- antiaritmiци: amiodaron, kinidin
- derivati ergota: dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin
- inhibitori HMG-CoA reduktaze: lovastatin, simvastatin
- neuroleptici/antipsihotici: pimoziđ, lurasidon
- PDE-5 inhibitori: sildenafil za liječenje plućne arterijske hipertenzije
- sedativi/hipnotici: midazolam primijenjen peroralno, triazolam.

Kontraindicirana je istodobna primjena s lijekovima koji su snažni induktori CYP3A zbog mogućeg gubitka terapijskog učinka. Stoga se Tybost ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji uključuju, ali nisu ograničeni na sljedeće lijekove (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5):

- antikonvulzivi: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- antimikobakterijski lijekovi: rifampicin
- biljni lijekovi: gospina trava (*Hypericum perforatum*).

Istodobna primjena s dabigatraneteksilatом, supstratom P-glikoproteina (P-gp) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Istodobna primjena s drugim lijekovima

Kobicistat je jaki CYP3A inhibitor temeljen na mehanizmu i supstrat je CYP3A.

Povećane plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A (uključujući atazanavir i darunavir) su zapažene kod istodobne primjene s kobicistatom. Više koncentracije istodobno primijenjenih lijekova u plazmi mogu za posljedicu imati povećane ili produljene terapijske učinke ili nuspojave. Za lijekove koji se metaboliziraju putem CYP3A te više koncentracije u plazmi mogu potencijalno uzrokovati ozbiljne i/ili po život opasne događaje (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena kobicistata s lijekovima čiji aktivni metabolit ili aktivni metaboliti nastaju putem CYP3A može za posljedicu imati smanjenje koncentracija tog aktivnog metabolita ili tih aktivnih metabolita u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka.

Istodobna primjena kobicistata s lijekovima koji induciraju CYP3A kontraindicirana je ili se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5) jer smanjene koncentracije kobicistata u plazmi mogu za posljedicu imati razine kobicistata u plazmi koje nisu dostatne za postizanje odgovarajućeg farmakokinetičkog pojačanja atazanavira ili darunavira.

Istodobna primjena kobicistata s lijekovima koji inhibiraju CYP3A može smanjiti klirens kobicistata, što može za posljedicu imati povećane koncentracije kobicistata u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Kobicistat je slab inhibitor CYP2D6 i u manjoj ga mjeri metabolizira CYP2D6. Istodobna primjena s kobicistatom može povećati koncentracije lijekova u plazmi koje metabolizira CYP2D6 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Kobicistat inhibira P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3 transportere. Istodobna primjena kobicistata u bolesnika koji primaju lijekove koji su supstrati tih transportera može za posljedicu imati povećane koncentracije istodobno primijenjenih lijekova u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Za razliku od ritonavira, kobicistat nije induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili UGT1A1. U slučaju zamjene farmakokinetičkog pojačivača s ritonavira na kobicistat, oprez je potreban tijekom prva dva tjedna liječenja kobicistatom, posebice ako su doze bilo kojeg od istodobno primijenjenih lijekova titrirane ili prilagođene tijekom primjene ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača (vidjeti dio 4.5).

### *Kontracepcijski zahtjevi*

Koncentracije etinilestradiola u plazmi smanjene su nakon istodobne primjene drospirenona/etinilestradiola s darunavirom/kobicistatom. Kada se kontraceptivi koji sadrže estrogen primjenjuju istodobno s darunavirom/kobicistatom, preporučuje se primjena drugih ili dodatnih mjera kontracepcije.

Koncentracije drospirenona u plazmi povećane su nakon primjene drospirenona/etinilestradiola s atazanavirom/kobicistatom ili darunavirom/kobicistatom. Ako se drospirenon/etinilestradiol primjenjuje istodobno s atazanavirom/kobicistatom ili darunavirom/kobicistatom, preporučuje se kliničko praćenje zbog moguće pojave hiperkalijemije.

Nema dostupnih podataka pa nije moguće dati preporuke za primjenu atazanavira/kobicistata ili darunavira/kobicistata s drugim oralnim kontraceptivima. Potrebno je razmotriti druge oblike kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

### *Istodobna primjena lijeka Tybost i antiretrovirusnih lijekova*

Tybost se mora istodobno primjenjivati ili s atazanavirom 300 mg jedanput na dan ili s darunavirom 800 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2). Nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost za primjenu kobicistata bilo s atazanavirom ili darunavirom kada se primjenjuje u bilo kojem drugom režimu doziranja. Podaci o antivirusnoj djelotvornosti iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja dostupni su za kobicistatom pojačani atazanavir, ali ne i za kobicistatom pojačani darunavir (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Tybost se ne smije primjenjivati kao farmakokinetički pojačivač bilo kojeg drugog inhibitora proteaze HIV-1 ili nekog drugog antiretrovirusnog lijeka koji zahtijeva pojačanje obzirom da nisu utvrđene preporuke za doziranje za takvu istodobnu primjenu, a mogu rezultirati nedostatnom razinom antiretrovirusnog(ih) lijeka(ova) u plazmi koja dovodi do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije (vidjeti dio 4.2).

Kobicistat istodobno primijenjen s atazanavirom ili darunavirom se ne smije primjenjivati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekom koji zahtijeva farmakokinetičko pojačanje putem istodobne primjene inhibitora CYP3A4 kako bi se dostigle željene terapijske koncentracije u plazmi (npr. drugi inhibitor proteaze). Preporuke za doziranje takvih kombinacija nisu utvrđene i istodobna primjena može za posljedicu imati smanjene plazmatske koncentracije atazanavira, darunavira i/ili drugih antiretrovirusnih lijekova koji zahtijevaju farmakokinetičko pojačanje što dovodi do gubitka antivirusne aktivnosti i razvoja rezistencije.

Tybost se ne smije primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima koji sadrže kobicistat ili s ritonavirovom zbog sličnih učinaka kobicistata i ritonavira na CYP3A.

### Učinci na procijenjeni klirens kreatinina

Dokazano je da kobicistat smanjuje procijenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. Ovaj učinak na serumski kreatinin, koji dovodi do smanjenja procijenjenog klirensa kreatinina, se mora razmotriti prilikom primjene kobicistata u bolesnika u kojih je procijenjeni klirens kreatinina korišten kao vodič kroz kliničko zbrinjavanje, uključujući prilagodbu doza istodobno primijenjenih lijekova.

Tybost se ne smije započeti primjenjivati u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 70 ml/min ako jedan ili više istodobno primijenjenih lijekova zahtijeva prilagodbu doze na osnovi klirensa kreatinina (npr. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridizoproksil ili adefovir). Vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2.

Trenutačno nema odgovarajućih podataka za utvrđivanje je li istodobna primjena tenofoviridizoproksila i kobicistata povezana s većim rizikom bubrežnih nuspojava u usporedbi s režimima koji uključuju tenofoviridizoproksil bez kobicistata.

## Bolest jetre

Kobicistat nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Stoga se primjena lijeka Tybost ne preporučuje u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

## Trudnoća

Pokazalo se da liječenje kobicistatom i atazanavirom ili darunavirom tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće rezultira manjom izloženosti atazanaviru ili darunaviru u usporedbi s onom nakon porođaja. Razina kobicistata se snižava pa možda neće osigurati dovoljno pojačanje učinka. Znatno smanjenje izloženosti atazanaviru ili darunaviru može dovesti do virološkog neuspjeha i povećanog rizika od prijenosa HIV infekcije s majke na dijete. Stoga terapija kobicistatom i atazanavirom ili darunavirom ne smije započeti tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne za vrijeme terapije kobicistatom i atazanavirom ili darunavirom treba prebaciti na drugi režim (vidjeti dio 4.6). Kao zamjenski režim može se razmotriti primjena darunavira s niskom dozom ritonavira.

## Pomoćne tvari

Tybost sadrži azo bojilo *sunset yellow FCF* (E110), koje može uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Kobicistat je jaki inhibitor CYP3A temeljen na mehanizmu i supstrat CYP3A. Povećane plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A (uključujući atazanavir i darunavir) zapažene su kod istodobne primjene s kobicistatom. Istodobna primjena kobicistata s lijekovima čiji aktivni metabolit ili aktivni metaboliti nastaju putem CYP3A može za posljedicu imati smanjenje koncentracija tog aktivnog metabolita ili tih aktivnih metabolita u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Kobicistat je slab inhibitor CYP2D6 i u manjoj ga mjeri metabolizira CYP2D6. Istodobna primjena s kobicistatom može povećati plazmatske koncentracije lijekova koje metabolizira CYP2D6 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Kobicistat inhibira P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3 transportere. Istodobna primjena lijeka Tybost sa lijekovima koji su supstrati tih transportera može za posljedicu imati povećane koncentracije istodobno primijenjenih lijekova u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Ne očekuje se da će kobicistat inhibirati CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ili CYP2C19.

Ne očekuje se da će kobicistat inducirati CYP3A4 ili P-gp (MDR1).

Za razliku od ritonavira, kobicistat nije induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili UGT1A1. U slučaju prelaska farmakokinetičkog pojačivača s ritonavira na kobicistat, potreban je oprez tijekom prva dva tjedna liječenja lijekom Tybost, posebice ako su doze bilo kojeg od istodobno primijenjenih lijekova titrirane ili prilagođene tijekom primjene ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača (vidjeti dio 4.4).

## Kontraindicirana istodobna primjena

Čini se da su lijekovi koji se opsežno metaboliziraju putem enzima CYP3A i podliježu visokom metabolizmu prvog prolaska najpodložniji većim povećanjima u ekspoziciji kad se istodobno primjenjuju s kobicistatom. Kontraindicirana je istodobna primjena kobicistata s lijekovima poput dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina, peroralno primijenjenog midazolama, triazolama, amiodarona, kinidina, pimizida, lurasidona, alfuzozina, simvastatina, lovastatina i sildenafilila čiji klirens uvelike ovisi o CYP3A i za koje su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena kobicistata i lijekova koji su jaki induktori CYP3A (kao što su gospina trava [*Hypericum perforatum*], rifampicin, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin), može za posljedicu imati smanjene plazmatske koncentracije kobicistata te posljedično smanjenja pojačanja atazanavira ili darunavira, što dovodi do gubitka terapijskog učinka i mogućeg razvoja rezistencije (vidjeti dio 4.3).

#### Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Istodobna primjena kobicistata s lijekovima koji su umjereni do slabi induktori CYP3A može za posljedicu imati smanjenu koncentraciju kobicistata u plazmi i posljedično smanjenje pojačanja atazanavira ili darunavira što uzrokuje gubitak terapijskog učinka i mogući razvoj rezistencije. Neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na etravirin, efavirenz, nevirapin i bosentan (vidjeti tablicu 3).

Istodobna primjena kobicistata s lijekovima koji inhibiraju CYP3A može za posljedicu imati povećanu koncentraciju kobicistata u plazmi. Neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na itraconazol, ketokonazol i vorikonazol (vidjeti tablicu 3).

Kobicistat istodobno primijenjen s atazanavirom ili darunavirom se ne smije primjenjivati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekom koje zahtijeva farmakokinetičko pojačanje putem istodobne primjene inhibitora CYP3A4 kako bi se dostigle željene terapijske koncentracije u plazmi (npr. drugi inhibitor proteaze). Preporuke za doziranje takvih kombinacija nisu utvrđene i istodobna primjena može za posljedicu imati smanjene koncentracije atazanavira, darunavira i/ili drugih antiretrovirusnih lijekova u plazmi koji zahtijevaju farmakokinetičko pojačanje što dovodi do gubitka antivirusne aktivnosti i razvoja rezistencije.

#### Druge interakcije

Interakcije između kobicistata i potencijalno istodobno primijenjenih lijekova navedene su u sljedećoj tablici 3 (povećanje je označeno kao „↑“, smanjenje kao „↓“, bez promjene kao „↔“). Te se interakcije temelje ili na ispitivanjima interakcija lijekova ili na predviđenim interakcijama zbog očekivane veličine interakcije i potencijala za ozbiljne i/ili po život opasne događaje ili gubitak djelotvornosti.

Za dodatne interakcije između lijekova s atazanavirom ili darunavirom potrebno je proučiti njihov sažetak opisa svojstava lijeka kad se primjenjuju istodobno s lijekom Tybost.

**Tablica 3: Interakcije između kobicistata i drugih lijekova**

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka za istodobnu primjenu uz kobicistat od 150 mg i atazanavir ili darunavir
<b>ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI</b>		
<b>Inhibitori nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
Tenofovirdizoproksil <sup>1</sup>	Očekuje se da će istodobna primjena tenofovirdizoproksila i kobicistata povećati koncentraciju tenofovira u plazmi.  Tenofovir: AUC: ↑ 23 % C <sub>max</sub> : ↑ 55 %	To se povećanje ne smatra klinički značajnim i ne zahtijeva potrebu prilagodbe doze tenofovirdizoproksila.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka za istodobnu primjenu uz kobicistat od 150 mg i atazanavir ili darunavir
<b>Inhibitori nenukleozidne reverzne transkriptaze (NNRTI)</b>		
Efavirenz (600 mg jedna doza)	Očekuje se da će istodobna primjena efavirenza i kobicistata smanjiti koncentracije kobicistata u plazmi.  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 13 % C <sub>min</sub> : NO	Koncentracije atazanavira ili darunavira u plazmi mogu se smanjiti kao posljedica redukcije koncentracija kobicistata u plazmi što može uzrokovati gubitak terapijskog učinka i razvoj rezistencije. Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).
Etravirin	Interakcija nije ispitana.  Očekuje se da će istodobna primjena etravirina i kobicistata smanjiti koncentracije kobicistata u plazmi.	Koncentracije atazanavira ili darunavira u plazmi mogu se smanjiti kao posljedica redukcije koncentracija kobicistata u plazmi što može uzrokovati gubitak terapijskog učinka i razvoj rezistencije. Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).
Nevirapin	Interakcija nije ispitana.  Očekuje se da će istodobna primjena nevirapina i kobicistata smanjiti koncentracije kobicistata u plazmi.  Koncentracije nevirapina u plazmi mogu se povećati kad se nevirapin istodobno primjenjuje s kobicistatom.	Koncentracije atazanavira ili darunavira u plazmi mogu se smanjiti kao posljedica redukcije koncentracija kobicistata u plazmi što može uzrokovati gubitak terapijskog učinka i razvoj rezistencije. Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).
Rilpivirin	Interakcija nije ispitana.  Očekuje se da će istodobna primjena rilpivirina i kobicistata povećati koncentraciju rilpivirina u plazmi.  Ne očekuje se da će rilpivirin utjecati na koncentraciju kobicistata u plazmi.	Nije potrebna prilagodba doze rilpivirina kad se atazanavir/kobicistat ili darunavir/kobicistat primjenjuju istodobno s rilpivirinom.
<b>Antagonisti CCR5</b>		
Maravirok	Interakcija nije ispitana.  Maravirok je supstrat CYP3A i njegova se koncentracija u plazmi povećava kad se istodobno primjenjuje s potentnim inhibitorima CYP3A.	Prilikom istodobne primjene maraviroka i lijeka Tybost bolesnici moraju primiti maravirok 150 mg dva puta dnevno. Za više pojedinosti proučiti sažetak opisa svojstava lijeka za maravirok.
<b>ANTIINFektivNI LIJEKOVI</b>		
<b>Antimikotici</b>		
Ketokonazol	Interakcija nije ispitana.  Koncentracije ketokonazola i/ili kobicistata mogu se povećati s istodobnom primjenom kobicistata.	Prilikom primjene ketokonazola s lijekom Tybost maksimalna dnevna doza ketokonazola ne smije biti veća od 200 mg na dan. U slučaju istodobne primjene preporučuju se primjena mjera opreza i klinički nadzor.



<b>Lijekovi prema terapijskim područjima</b>	<b>Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Preporuka za istodobnu primjenu uz kobicistat od 150 mg i atazanavir ili darunavir</b>
Itrakonazol Vorikonazol Pozakonazol Flukonazol	Koncentracije itrakonazola, flukonazola i pozakonazola mogu se povećati s istodobnom primjenom kobicistata.  Koncentracije vorikonazola mogu se povećati ili smanjiti s istodobnom primjenom kobicistata.	Klinički nadzor se preporuča prilikom istodobne primjene lijeka Tybost.  Prilikom primjene s kobicistatom maksimalna dnevna doza itrakonazola ne smije biti veća od 200 mg na dan.  Vorikonazol se ne smije koristiti osim kada je moguća korist veća od rizika koji se povezuju s nepredviđenim učinkom na koncentracije u plazmi.
<b>Antimikobakterijski lijekovi</b>		
Rifabutin (150 mg svaki drugi dan)/elvitegravir (150 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)	Istodobna primjena rifabutina, potentnog induktora enzima CYP3A, može značajno smanjiti koncentracije kobicistata u plazmi.  Kobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 66 %  Rifabutin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  25-O-dezacetilrifabutin: AUC: ↑ 525 % C <sub>max</sub> : ↑ 384 % C <sub>min</sub> : ↑ 394 %	Ne preporučuje se istodobna primjena kobicistata i rifabutina. Ako je kombinacija ipak potrebna, preporučena doza rifabutina je 150 mg triput tjedno u određene dane (npr. ponedjeljkom, srijedom i petkom). Potreban je strog nadzor nuspojava povezanih s rifabutinom, uključujući neutropeniju i uveitis zbog očekivanog povećanja izloženosti dezacetilrifabutinu. Dodatno smanjenje doze rifabutina nije ispitivano. Mora se imati na umu da doza od 150 mg dvaput tjedno možda neće omogućiti optimalnu izloženost rifabutinu te stoga može dovesti do rizika rezistencije na rifabutin i neuspjeh liječenja.
<b>Makrolidni antibiotici</b>		
Klaritromicin	Interakcija nije ispitana.  Koncentracije klaritromicina mogu se povećati kod istodobne primjene s kobicistatom.	Koncentracije klaritromicina mogu se povećati kad se klaritromicin istodobno primjenjuje s kobicistatom. Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu drugih antibiotika s atazanavirom/kobicistatom. Potrebno je proučiti sažetak opisa svojstava lijeka za atazanavir za preporuke o doziranju. Kad se klaritromicin primjenjuje istodobno s darunavirom/kobicistatom proučiti sažetak opisa svojstava darunavira za preporuke o doziranju.
<b>ANTINEOPLASTICI</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Interakcija nije ispitana.  Koncentracije ovih lijekova mogu se povećati kod istodobne primjene s kobicistatom.	Koncentracije ovih lijekova mogu se povećati kod istodobne primjene s lijekom Tybost što dovodi do potencijala za pojačane štetne događaje koji su obično povezani s ovim lijekovima protiv raka.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka za istodobnu primjenu uz kobicistat od 150 mg i atazanavir ili darunavir
<b>GLUKOKORTIKOIDI</b>		
<b>Kortikosteroidi</b>		
Kortikosteroidi koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A (uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon).	Interakcija nije ispitana.  Mogu biti povećane koncentracije tih lijekova u plazmi kada se primjenjuju istodobno s kobicistatom, što dovodi do smanjenih koncentracija kortizola u serumu.	Istodobnom primjenom kobicistata i kortikosteroida koji se metaboliziraju putem CYP3A (npr. flutikazonpropionata ili drugih inhalacijskih ili nazalnih kortikosteroida) može se povećati rizik od razvoja sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju.  Ne preporučuje se istodobna primjena s kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem CYP3A, osim kada potencijalna korist za bolesnika nadmašuje rizik, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi eventualnih sistemskih učinaka kortikosteroida. Potrebno je uzeti u obzir alternativne kortikosteroide koji manje ovise o metabolizmu putem CYP3A, npr. beklometazon za intranazalnu ili inhalacijsku primjenu, osobito za dugoročnu primjenu.  Kod istodobne primjene kortikosteroida koji se primjenjuju na kožu i osjetljivi su na inhibiciju enzima CYP3A, vidjeti informacije o lijeku za te kortikosteroide vezano uz bolesti ili primjene koje povećavaju njihovu sistemsku apsorpciju.
<b>ORALNI ANTIDIJABETICI</b>		
Metformin	Interakcija nije ispitana.  Kobicistat reverzibilno inhibira MATE1, stoga se koncentracije metformina mogu povećati s istodobnom primjenom kobicistata.	U bolesnika koji uzimaju Tybost preporučuju se pažljivi nadzor bolesnika i prilagodba doze metformina.
<b>OPIOIDNI ANALGETICI</b>		
Metadon	Metadon AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Prilagodba doze metadona nije potrebna.
Buprenorfin/nalokson	Buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 66 %  Nalokson: AUC: ↓ 28 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 %	Nije potrebna prilagodba doze kobicistata.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka za istodobnu primjenu uz kobicistat od 150 mg i atazanavir ili darunavir
<b>ORALNI KONTRACEPTIVI</b>		
Drospirenon/etinilestradiol (jedna doza od 3 mg/0,02 mg)/darunavir (800 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)	Drospirenon: AUC: ↑ 58 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NI  Etinilestradiol: AUC: ↓ 30 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NI	Koncentracije etinilestradiola u plazmi smanjene su nakon istodobne primjene drospirenona/etinilestradiola s darunavirom/kobicistatom. Kada se kontraceptivi koji sadrže estrogen primjenjuju istodobno s darunavirom/kobicistatom, preporučuje se primjena drugih ili dodatnih mjera kontracepcije.  Koncentracije drospirenona u plazmi povećane su nakon istodobne primjene drospirenona/etinilestradiola s darunavirom/kobicistatom. Ako se drospirenon/etinilestradiol primjenjuje istodobno s darunavirom/kobicistatom, preporučuje se kliničko praćenje zbog moguće pojave hiperkalijemije.
Drospirenon/etinilestradiol (jedna doza od 3 mg/0,02 mg)/atazanavir (300 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)	Drospirenon: AUC: ↑ 130 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NI  Etinilestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NI	Koncentracije drospirenona u plazmi povećane su nakon istodobne primjene drospirenona/etinilestradiola s atazanavirom/kobicistatom. Ako se drospirenon/etinilestradiol primjenjuje istodobno s atazanavirom/kobicistatom, preporučuje se kliničko praćenje zbog moguće pojave hiperkalijemije.
Norgestim/etinilestradiol	Interakcija nije ispitana.  Istodobna primjena s kobicistatom može utjecati na koncentracije norgestimata.	Nema dostupnih podataka pa nije moguće dati preporuke za primjenu darunavira/kobicistata ili atazanavira/kobicistata s drugim oralnim kontraceptivima osim drospirenona/etinilestradiola.  Potrebno je razmotriti druge oblike kontracepcije.
<b>ANTIARITMICI</b>		
Dizopiramid Flekainid Sistemska lidokaina lidokain Meksiletin Propafenon	Interakcija nije ispitana.  Koncentracije tih antiaritmičkih lijekova mogu se povećati s istodobnom primjenom kobicistata.	U slučaju istodobne primjene ovih antiaritmičkih lijekova s lijekom Tybost preporučuju se primjena mjera opreza i klinički nadzor.
Digoksin (jedna doza od 0,5 mg) / kobicistat (više doza od 150 mg)	Koncentracije digoksina u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene digoksina s kobicistatom.  Digoksin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41 % C <sub>min</sub> : NO	Vršna koncentracija digoksina može se povećati kod istodobne primjene s lijekom Tybost. Na početku liječenja se mora propisati najniža doza digoksina. Serumske koncentracije digoksina se mora nadzirati i koristiti za titraciju doze digoksina radi postizanja željenih kliničkih učinaka.
<b>ANTIHIPERTENZIVI</b>		
Metoprolol Timolol	Interakcija nije ispitana.  Koncentracije beta-blokatora mogu se povećati kod istodobne primjene s kobicistatom.	U slučaju istodobne primjene lijeka Tybost i ovih beta-blokatora preporučuje se klinički nadzor i može biti potrebno smanjenje doze.

<b>Lijekovi prema terapijskim područjima</b>	<b>Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Preporuka za istodobnu primjenu uz kobicistat od 150 mg i atazanavir ili darunavir</b>
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Interakcija nije ispitana.  Koncentracije blokatora kalcijevih kanala mogu se povećati kod istodobne primjene s kobicistatom.	U slučaju istodobne primjene lijeka Tybost i ovih lijekova preporučuje se klinički nadzor terapijskih učinaka i nuspojava.
<b>ANTAGONISTI RECEPTORA ENDOTELINA</b>		
Bosentan	Interakcija nije ispitana.  Istodobna primjena bosentana s kobicistatom može uzrokovati smanjenje koncentracija kobicistata u plazmi.	Koncentracije atazanavira ili darunavira u plazmi mogu se smanjiti kao posljedica smanjenja koncentracija kobicistata u plazmi što može uzrokovati gubitak terapijskog učinka i razvoj rezistencije.  Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).
<b>ANTIKOAGULANSI</b>		
Dabigatran	Interakcija nije ispitana.  Koncentracije dabigatrana u plazmi mogu se povećati pri istodobnoj primjeni lijeka Tybost, s učinkom sličnim kao kod drugih jakih P-gp inhibitora.	Istodobna primjena kobicistata s dabigatranom je kontraindicirana.
Apiksaban Rivaroksaban Edoksaban	Interakcija nije ispitana.  Istodobna primjena kobicistata može dovesti do povećanih koncentracija DOAC-a u plazmi, što može dovesti do povećane opasnosti od krvarenja.	Ne preporučuje se istodobna primjena apiksabana, rivaroksabana ili edoksabana s lijekom Tybost.
Varfarin	Interakcija nije ispitana.  Istodobna primjena kobicistata može utjecati na koncentracije varfarina.	U slučaju istodobne primjene lijeka Tybost preporučuje se praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR).
<b>ANTITROMBOTICI</b>		
Klopidogrel	Interakcija nije ispitana.  Očekuje se da će istodobna primjena klopidogrela i kobicistata smanjiti koncentracije aktivnog metabolita klopidogrela u plazmi, što može smanjiti antitrombotičnu aktivnost klopidogrela.	Ne preporučuje se istodobna primjena klopidogrela s kobicistatom.
Prasugrel	Interakcija nije ispitana.  Ne očekuje se da će kobicistat imati klinički relevantan utjecaj na koncentracije aktivnog metabolita prasugrela u plazmi.	Nije potrebna prilagodba doze prasugrela.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka za istodobnu primjenu uz kobicistat od 150 mg i atazanavir ili darunavir
<b>ANTIKONVULZIVI</b>		
Karbamazepin (200 mg dva puta dnevno)/elvitegravir (150 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)	<p>Istodobna primjena karbamazepina, potentnog induktora enzima CYP3A, može značajno smanjiti koncentracije kobicistata u plazmi.</p> <p>Kobicistat: AUC: ↓ 84 % C<sub>max</sub>: ↓ 72 % C<sub>min</sub>: ↓ 90 %</p> <p>Karbamazepin: AUC: ↑ 43 % C<sub>max</sub>: ↑ 40 % C<sub>min</sub>: ↑ 51 %</p> <p>Karbamazepin-10,11-epoksid: AUC: ↓ 35 % C<sub>max</sub>: ↓ 27 % C<sub>min</sub>: ↓ 41 %</p>	Karbamazepin, potentni induktor enzima CYP3A, smanjuje koncentracije kobicistata u plazmi, kao i koncentracije atazanavira ili darunavira, što može uzrokovati gubitak terapijskog učinka i razvoj rezistencije. Istodobna primjena kobicistata i karbamazepina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<b>INHALIRANI BETA-AGONISTI</b>		
Salmeterol	<p>Interakcija nije ispitana.</p> <p>Istodobna primjena salmeterola i kobicistata može za posljedicu imati povećane koncentracije salmeterola u plazmi.</p>	<p>Povećane koncentracije salmeterola u plazmi povezane su s potencijalom za ozbiljne i/ili po život opasne reakcije.</p> <p>Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola s lijekom Tybost (vidjeti dio 4.4).</p>
<b>INHIBITORI REDUKTAZE HMG-CoA</b>		
Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	<p>Interakcija nije ispitana.</p> <p>Koncentracije inhibitora reduktaze HMG-CoA u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s kobicistatom.</p>	<p>Očekuje se da će se koncentracije pitavastatina, fluvastatina ili pravastatina u plazmi povećati kod istodobne primjene atazanavira/kobicistata ili darunavira/kobicistata.</p> <p>Istodobnu primjenu kobicistata i pitavastatina mora se provoditi s oprezom.</p> <p>Savjetuje se proučiti sažetak opisa svojstava lijeka za atazanavir ili darunavir za više informacija o primjeni u kombinaciji s ovim lijekovima.</p>
Rosuvastatin (jedna doza od 10 mg)/atazanavir (300 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)	<p>Rosuvastatin: AUC: ↑ 242 % C<sub>max</sub>: ↑ 958 % C<sub>min</sub>: NI</p> <p>Kobicistat: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Koncentracije rosuvastatina u plazmi povećane su kod istodobne primjene s atazanavirom/kobicistatom.</p> <p>Kada je istodobna primjena neophodna, doza ne bi smjela prelaziti 10 mg rosuvastatina na dan, a zbog sigurnosnih razloga (npr. miopatija) preporučuje se kliničko praćenje.</p>

<b>Lijekovi prema terapijskim područjima</b>	<b>Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Preporuka za istodobnu primjenu uz kobicistat od 150 mg i atazanavir ili darunavir</b>
Rosuvastatin (jedna doza od 10 mg)/darunavir (800 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 93 % C <sub>max</sub> : ↑ 277 % C <sub>min</sub> : NI  Kobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Koncentracije rosuvastatina u plazmi povećane su kod istodobne primjene s darunavirom/kobicistatom.  Preporučuje se započeti s najnižom preporučenom dozom rosuvastatina i titrirati na temelju kliničkog odgovora uz istodobno praćenje zbog sigurnosnih razloga (npr. miopatija).
Atorvastatin (jedna doza od 10 mg)/atazanavir (300 mg)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)	Atorvastatin: AUC: ↑ 822 % C <sub>max</sub> : ↑ 1785 % C <sub>min</sub> : NI  Kobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Koncentracije atorvastatina u plazmi povećane su kod istodobne primjene s atazanavirom/kobicistatom.  Ne preporučuje se istodobna primjena.
Atorvastatin (jedna doza od 10 mg)/darunavir (800 mg)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)	Atorvastatin: AUC: ↑ 290 % C <sub>max</sub> : ↑ 319 % C <sub>min</sub> : NI  Kobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Koncentracije atorvastatina u plazmi povećane su kod istodobne primjene s darunavirom/kobicistatom.  Kada je istodobna primjena neophodna, preporučuje se započeti s dozom atorvastatina od 10 mg i titrirati na temelju kliničkog odgovora, uz istodobno praćenje zbog sigurnosnih razloga (npr. miopatija).
<b>INHIBITORI FOSFODIESTERAZE TIP 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interakcija nije ispitana.  Inhibitori PDE-5 prvenstveno se metaboliziraju putem CYP3A. Istodobna primjena kobicistata može za posljedicu imati povećane koncentracije sildenafilila, tadalafila i vardenafila u plazmi, što može dovesti do nuspojava povezanih s inhibitorom PDE-5.	Istodobna primjena lijeka Tybost i sildenafilila za liječenje plućne arterijske hipertenzije je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).  Istodobnu primjenu lijeka Tybost i tadalafila za liječenje plućne arterijske hipertenzije mora se provoditi s oprezom, uključujući i razmatranje snižavanja doze.  Za liječenje erektilne disfunkcije, preporuča se jedna doza sildenafilila od najviše 25 mg u 48 sati, vardenafila od najviše 2,5 mg u 72 sata ili tadalafila od najviše 10 mg u 72 sata kod istodobne primjene s lijekom Tybost.
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
<b>Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)</b>		
Trazodon	Interakcija nije ispitana.  Koncentracije trazodona u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s kobicistatom.	Može biti potrebna titracija doze za većinu lijekova iz klase SSRI kad se primjenjuju istodobno s lijekom Tybost.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Interakcija nije ispitana.  Koncentracije ovih imunosupresiva mogu se povećati kod istodobne primjene s kobicistatom.	Terapijski nadzor se preporučuje prilikom istodobne primjene s lijekom Tybost.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka za istodobnu primjenu uz kobicistat od 150 mg i atazanavir ili darunavir
<b>NEUROLEPTICI</b>		
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Interakcija nije ispitana.  Istodobna primjena neuroleptika s kobicistatom može za posljedicu imati povećane koncentracije neuroleptika u plazmi.	Za ove neuroleptike razmotrite smanjenje doze neuroleptika kod istodobne primjene s lijekom Tybost.
<b>SEDATIVI/HIPNOTICI</b>		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Interakcija nije ispitana.  Koncentracije ovih sedativa/hipnotika mogu se povećati kod istodobne primjene s kobicistatom.	Za te sedative/hipnotike, može biti potrebno smanjenje doze i preporučuje se praćenje koncentracije.
<b>LIJEKOVI PROTIV GIHTA</b>		
Kolhicin	Interakcija nije ispitana.  Koncentracije kolhicina u plazmi mogu se povećati kod istodobne primjene s kobicistatom.	Mogu biti potrebna smanjenja doze kolhicina. Bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre kobicistat se ne smije istodobno primjeniti s kolhicinom.

NO = nije određeno

NI = nije izračunato

DOAC = direktni oralni antikoagulansi

<sup>1</sup> Ispitivanje je provedeno s tenofovirdizoproksilfumaratom

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema podataka ili su klinički podaci o primjeni kobicistata u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak kobicistata na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Liječenje kobicistatom i atazanavirom ili darunavirom tijekom trudnoće rezultira manjom izloženošću atazanaviru ili darunaviru, što može biti povezano s povećanim rizikom od virološkog neuspjeha i povećanim rizikom od prijenosa HIV infekcije s majke na dijete. Terapija kobicistatom i atazanavirom ili darunavirom ne smije započeti tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne za vrijeme terapije kobicistatom i atazanavirom ili darunavirom treba prebaciti na drugi režim (vidjeti dio 4.4).

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kobicistat/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se kobicistat/metaboliti izlučuju u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Stoga se Tybost ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

### Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku kobicistata na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke kobicistata na plodnost.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tybost ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike je potrebno obavijestiti da je tijekom liječenja režimima koji sadrže kobicistat prijavljena omaglica.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak profila sigurnosti primjene

Nuspojave na kobicistatom pojačani atazanavir bile su u skladu sa sigurnosnim profilom ritonavirovom pojačanog atazanavira. Najčešće prijavljivane nuspojave na kobicistatom pojačani atazanavir bile su povezane s povišenim razinama bilirubina (vidjeti tablicu 4).

##### Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost kobicistata temelji se na podacima iz 144. tjedna randomiziranog, djelatnom tvari kontroliranog kliničkog ispitivanja faze 3 (GS-US-216-0114) u kojemu su 692 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni primila najmanje jednu dozu kobicistatom pojačanog atazanavira (n = 344) ili ritonavirovom pojačanog atazanavira (n = 348) koji je primijenjen s kombinacijom fiksne doze emtricitabina i tenofovirdizoproksilfumarata. Od ovih 692 bolesnika 613 (300 atazanavir/kobicistat i 313 atazanavir/ritonavir), odnosno 496 (250 atazanavir/kobicistat i 246 atazanavir/ritonavir) primili su barem 48, odnosno 144 tjedna liječenja.

Nuspojave na kobicistatom pojačani atazanavir tijekom 144 tjedna iskustva kliničkih ispitivanja iz ispitivanja GS-US-216-0114 navedene su u tablici 4, u nastavku, prema klasifikaciji sustava organa i učestalosti. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 4: Tablični sažetak nuspojava na kobicistatom pojačani atazanavir na temelju iskustva od 144 tjedna iz ispitivanja faze 3 GS-US-216-0114**

Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	
Često:	hiperglikemija, povećan apetit
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	
Često:	nesanica, poremećeni snovi
Manje često:	depresija, poremećaj spavanja
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
Često:	glavobolja, omaglica, somnolencija, disgeuzija
<i>Poremećaji oka:</i>	
Vrlo često:	očni ikterus
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
Vrlo često:	mučnina
Često:	povraćanje, proljev, dispepsija, bol u abdomenu, distenzija abdomena, flatulencija, suha usta
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	
Vrlo često:	žutica
Često:	hiperbilirubinemija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
Često:	osip
Manje često:	pruritus
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	
Manje često:	mialgija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	
Manje često:	nefrolitijaza, hematurija, proteinurija



Učestalost	Nuspojava
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
Često:	umor
Manje često:	pireksija, astenija

### Opis odabranih nuspojava

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Pokazalo se da kobicistat smanjuje procijenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. Povećana razina u odnosu na početnu vrijednost serumskog kreatinina isključivo zbog inhibitornog učinka kobicistata općenito ne prelazi 0,4 mg/dl.

U ispitivanju GS-US-216-0114 smanjenja procijenjenog klirensa kreatinina pojavila su se rano kod liječenja kobicistatom nakon čega su se stabilizirala. Srednja vrijednost ( $\pm$  SD) promjene procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) izračunate metodom Cockcroft-Gault nakon 144 tjedna liječenja iznosila je  $-15,1 \pm 16,5$  ml/min u skupini koja je primala kobicistatom pojačani atazanavir s kombinacijom fiksne doze emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata i  $-8,0 \pm 16,8$  ml/min u skupini koja je primala ritonaviroom pojačan atazanavir s kombinacijom fiksne doze emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata.

#### *Učinci na jetru*

U ispitivanju GS-US-216-0114, hiperbilirubinemija ( $> 1 \times$  gornja granica normale (GGN)) je bila česta: 97,7 % ispitanika u skupini koja je primala kobicistatom pojačani atazanavir s kombinacijom fiksne doze emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata i 97,4 % ispitanika u skupini koja je primala ritonaviroom pojačani atazanavir s kombinacijom fiksne doze emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata tijekom 144 tjedna liječenja. Međutim, veći postotak ispitanika u skupini koja je primala kobicistatom pojačani lijek je imalo povećanja u ukupnom bilirubinu  $> 2 \times$  GGN, nego oni u skupini koja je primala ritonaviroom pojačani lijek (88,0 % naspram 80,9 %). Stope prekida primjene ispitivanog lijeka zbog nuspojava povezanih s bilirubinom bile su niske i slične u obje skupine (4,9 % ispitanika u skupini koja je primala kobicistatom pojačani lijek i 4,0 % ispitanika u skupini koja je primala ritonaviroom pojačani lijek). Povećanje alanin aminotransferaze ili aspartat aminotransferaze za  $> 3 \times$  GGN zabilježeno je u 12,8 % ispitanika u skupini koja je primala kobicistatom pojačani lijek, odnosno u 9,0 % ispitanika u skupini koja je primala ritonaviroom pojačani lijek.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost kobicistata procijenjena je u 21 virološki suprimiranog pedijatrijskog bolesnika zaraženog virusom HIV-1 u dobi od 12 do  $< 18$  godina tijekom 48 tjedana u otvorenom kliničkom ispitivanju (GS-US-216-0128) kobicistatom pojačanog atazanavira ( $n = 14$ ) ili darunavira ( $n = 7$ ) uz dva NRTI-ja. U tom je ispitivanju sigurnosni profil kobicistata bio sličan onom u odraslih osoba.

### Druge posebne populacije

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

U otvorenom kliničkom ispitivanju (GS-US-236-0118) kobicistatom pojačanog atazanavira ili darunavira zajedno s dva NRTI-ja, procjenjivana je sigurnost primjene lijeka Tybost u 73 već liječena HIV-1 zaražena bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR izračunat metodom Cockcroft-Gault 50-89 ml/min) kojima je farmakokinetički pojačivač ritonavir zamijenjen kobicistatom. U 96. tjednu srednja vrijednost promjene razine serumskog kreatinina bila je  $0,07 \pm 0,15$  mg/dl, a srednja vrijednost promjene eGFR-a izračunatog metodom Cockcroft-Gault bila je  $-6,2 \pm 9,07$  ml/min. Učinak kobicistata na serumski kreatinin i eGFR u bolesnika koji su se prebacili s ritonavira na kobicistat u ispitivanju GS-US-236-0118 bio je u skladu s učinkom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni u ispitivanju GS-US-216-0114.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### 4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesnik mora biti pod nadzorom zbog znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8). Liječenje predoziranja kobicistatom sastoji se od općih suportivnih mjera uključujući praćenje vitalnih znakova kao i promatranje kliničkog statusa bolesnika.

Ne postoji specifični antidot za predoziranje kobicistatom. Budući da je kobicistat u visokom postotku vezan za proteine plazme, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: svi drugi terapijski pripravci, ATK oznaka: V03AX03

##### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Kobicistat je selektivni inhibitor temeljen na mehanizmu citokroma P450 podobitelji CYP3A. Inhibicija metabolizma posredovanog CYP3A kobicistatom pojačava sistemsku izloženost supstratima CYP3A (kao što su atazanavir ili darunavir) koji imaju ograničenu peroralnu bioraspoloživost i kratki poluvijek zbog metabolizma ovisnog o CYP3A.

Učinak kobicistata na farmakokinetiku atazanavira dokazan je u farmakokinetičkom podispitivanju (n = 48) ispitivanja faze 3 GS-US-216-0114 u kojem su HIV-1 zaraženi bolesnici primali atazanavir 300 mg + kobicistat 150 mg ili atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg, oba u kombinaciji s kombinacijom fiksne doze emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata. Farmakokinetički parametri u stanju dinamičke ravnoteže atazanavira pojačanog kobicistatom bili su usporedivi s ritonaviro (vidjeti tablicu 5).

**Tablica 5: Farmakokinetički parametri [srednja vrijednost ± SD (% CV)] atazanavira u farmakokinetičkom podispitivanju ispitivanja faze 3 GS-US-216-0114**

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

<sup>a</sup> Plus pozadinski režim kombinacije fiksne doze emtricitabina 200 mg i tenofoviridizoproksilfumarata 300 mg

Farmakokinetički pojačavajući učinak kobicistata na darunavir procijenjen je u kliničkom ispitivanju faze 1 GS-US-216-0115 u 31 zdravog ispitanika kojima je primijenjen darunavir 800 mg u kombinaciji s kobicistatom 150 mg ili ritonaviro 100 mg, sve jednom dnevno tijekom 10 dana. Farmakokinetički parametri u stanju dinamičke ravnoteže darunavira pojačanog kobicistatom bili su usporedivi s ritonaviro (vidjeti tablicu 6).

**Tablica 6: Farmakokinetički parametri [srednja vrijednost ± SD (% CV)] darunavira 800 mg istodobno primijenjenog s kobicistatom 150 mg ili ritonavir 100 mg jednom dnevno**

Farmakokinetički parametri darunavira	Darunavir 800 mg + kobicistat 150 mg jednom dnevno (n = 31)	Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg jednom dnevno (n = 31)
AUC <sub>tau</sub> (µg•h/ml)	81,08 ± 25,15 (31,0)	79,99 ± 27,20 (34,0)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	7,74 ± 1,69 (21,8)	7,46 ± 1,52 (20,3)
C <sub>0h</sub> (µg/ml)	2,40 ± 1,22 (50,7)	2,48 ± 0,85 (34,3)

#### Antivirusno djelovanje *in vitro*

Za kobicistat nije otkrivena antivirusna aktivnost protiv HIV-1, HBV ili HCV te on ne antagonizira antivirusni učinak HIV inhibitora.

#### Kliničko iskustvo

Podaci o antivirusnoj djelotvornosti iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja dostupni su za kobicistatom pojačani atazanavir, ali ne i za kobicistatom pojačani darunavir (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *U bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji nisu prije liječeni*

Sigurnost i djelotvornost kobicistata s atazanavirom u bolesnika zaraženih HIV-1 procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, djelatnom tvari kontroliranom ispitivanju faze 3 GS-US-216-0114 u HIV-1 zaraženih bolesnika s procijenjenom početnom vrijednošću klirensa kreatinina iznad 70 ml/min koji nisu prije bili liječeni (n = 692).

Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali ili atazanavir 300 mg + kobicistat 150 mg jednom dnevno ili atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg jednom dnevno, a svakom je primijenjen fiksni pozadinski režim koji sadrži tenofoviridizoproksilfumarat 300 mg i emtricitabin 200 mg primijenjen kao tableta kombinacije fiksne doze. Randomizacija je stratificirana probiranjem na razinu HIV-1 RNK ( $\leq 100\,000$  kopija/ml ili  $> 100\,000$  kopija/ml). Stopa virološkog odgovora procijenjena je u obje skupine liječenja i virološki odgovor definiran je kao postizanje nedetektabilnog virusnog opterećenja ( $< 50$  HIV-1 RNK kopija/ml). Za viruse je početno utvrđeno da su podložni djelovanju atazanavira, emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata.

Početne značajke i ishodi liječenja u ispitivanju GS-US-216-0114 u 48. i 144. tjednu prikazani su u tablici 7, odnosno tablici 8.

**Tablica 7: Demografske značajke i početne značajke bolesti u odraslih HIV-1 zaraženih ispitanika koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, u ispitivanju GS-US-216-0114**

	Atazanavir + kobicistat <sup>a</sup> (n = 344)	Atazanavir + ritonavir <sup>a</sup> (n = 348)
<b>Demografske značajke</b>		
Medijan dobi, godine (min.-maks.)	36 (19-62)	37 (19-70)
Spol		
muški	83,4 %	82,5 %
ženski	16,6 %	17,5 %
Rasna pripadnost		
bijelci	57,6 %	61,8 %
crnci ili afričkog podrijetla	18,9 %	18,1 %
azijati	12,8 %	10,6 %
drugi	10,8 %	9,5 %

	<b>Atazanavir + kobicistat<sup>a</sup> (n = 344)</b>	<b>Atazanavir + ritonavir<sup>a</sup> (n = 348)</b>
<b>Početne značajke bolesti</b>		
Medijan početne vrijednosti HIV-1 RNK (raspon) log <sub>10</sub> kopija/ml u plazmi	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Postotak ispitanika s virusnim opterećenjem > 100 000 kopija/ml	38,4 %	41,1 %
Medijan početnog broja stanica CD4+ (raspon), stanica/mm <sup>3</sup>	348 (1-1075)	341 (10-1455)
Postotak ispitanika s brojem stanica CD4+ ≤ 200 stanica/mm <sup>3</sup>	17,4 %	16,4 %

<sup>a</sup> Plus pozadinski režim kombinacije fiksne doze emtricitabina 200 mg i tenofoviridizoproksilfumarata 300 mg

**Tablica 8: Virološki ishod randomiziranog liječenja u ispitivanju GS-US-216-0114 u 48. i 144. tjednu**

	<b>48. tjedan<sup>a</sup></b>		<b>144. tjedan<sup>b</sup></b>	
	<b>Atazanavir + kobicistat<sup>f</sup> (n = 344)</b>	<b>Atazanavir + ritonavir<sup>f</sup> (n = 348)</b>	<b>Atazanavir + kobicistat<sup>f</sup> (n = 344)</b>	<b>Atazanavir + ritonavir<sup>f</sup> (n = 348)</b>
<b>Virološki uspjeh</b> HIV-1 RNK < 50 kopija/ml	85 %	87 %	72 %	74 %
Razlika u liječenju	-2,2 % (95 % CI = -7,4 %, 3,0 %)		-2,1 % (95 % CI = -8,7 %, 4,5 %)	
<b>Virološki neuspjeh<sup>c</sup></b>	6 %	4 %	8 %	5 %
<b>Bez viroloških podataka u okviru 48. ili 144. tjedna</b>	9 %	9 %	20 %	21 %
Prekid primanja ispitivanog lijeka zbog nuspojava ili smrti <sup>d</sup>	6 %	7 %	11 %	11 %
Prekid primanja ispitivanog lijeka iz drugih razloga i posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNK < 50 kopija/ml <sup>e</sup>	3 %	2 %	8 %	10 %
Podaci o ispitivanom lijeku nedostaju tijekom okvira ispitivanja, ali lijek se primjenjuje	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %

<sup>a</sup> Okvir 48. tjedna je između 309. i 378. dana (uključujući).

<sup>b</sup> Okvir 144. tjedna je između 967. i 1050. dana (uključujući).

<sup>c</sup> Obuhvaća ispitanike koji su imali ≥ 50 kopija/ml u okviru 48. ili 144. tjedna, ispitanike s ranim prekidom zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti, ispitanike koji su prekinuli iz razloga koji nisu posljedica nuspojave, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti i koji su u vrijeme prekida imali virusnu vrijednost ≥ 50 kopija/ml.

<sup>d</sup> Obuhvaća bolesnike koji su prekinuli zbog nuspojave ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do vremenskog okvira ako virološki podaci o liječenju tijekom određenog okvira nisu bili dostupni

<sup>e</sup> Obuhvaća ispitanike s prekidom iz razloga koji nisu posljedica nuspojave, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti, npr. povučeni pristanak, gubitak mogućnosti praćenja.

<sup>f</sup> Plus pozadinski režim kombinacije fiksne doze emtricitabina 200 mg i tenofoviridizoproksilfumarata 300 mg

Atazanavir + kobicistat + kombinacija fiksne doze emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata nije bila inferiorna u postizanju HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u usporedbi s atazanavir + ritonavir + kombinacija fiksne doze emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata.

Promjene broja CD4+ stanica kroz 48 tjedana odnosno 144 tjedna ispitivanja GS-US-216-0114 prikazane su u tablici 9.

**Tablica 9. Promjene broja CD4+ stanica kroz 48 tjedana odnosno 144 tjedna ispitivanja GS-US-216-0114**

	48. tjedan		144. tjedan	
	Atazanavir + kobicistat <sup>a</sup> (n = 344)	Atazanavir + ritonavir <sup>a</sup> (n = 348)	Atazanavir + kobicistat <sup>a</sup> (n = 344)	Atazanavir + ritonavir <sup>a</sup> (n = 348)
Srednja vrijednost povećanja broja CD4+ T-stanica od početne vrijednosti (stanica/mm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	213	219	310	332

<sup>a</sup> Plus pozadinski režim kombinacije fiksne doze emtricitabina 200 mg i tenofoviridizoproksilfumarata 300 mg

<sup>b</sup> Nedostaju = isključena analiza

U analizi ispitanika koji nisu odgovorili na liječenje u ispitivanju GS-US-216-0114 kroz 144 tjedana, procjenjivi genotipski podaci iz uparenih početnih izolata i onih koji nisu odgovarali na liječenje bili su dostupni za sve virološke neuspjehe, njih ukupno 21, u skupini koja je primala kobicistat. Od 21 bolesnika, 3 je razvilo rezistentnu supstituciju M184V povezanu s emtricitabinom. Nijedan ispitanik nije razvio s tenofovirom povezanu rezistentnu supstituciju K65R, ili K70E, ili bilo koje druge primarne rezistentne supstitucije povezane s inhibitorima proteaze. U skupini s ritonavir, genotipski podaci bili su dostupni za svih 19 viroloških neuspjeha. Od 19 bolesnika, 1 je razvio rezistentnu supstituciju M184V povezanu s emtricitabinom bez s tenofovirom povezanih rezistentnih supstitucija ili primarnih rezistentnih supstitucija povezanih s inhibitorima proteaze.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kobicistata s atazanavirom ili darunavirom procijenjene su u otvorenom ispitivanju GS-US-216-0128, faze 2/3, u 21 virološki suprimiranog pedijatrijskog bolesnika zaraženog virusom HIV-1 u dobi od 12 do < 18 godina, s početnom procijenjenom vrijednosti klirensa kreatinina  $\geq 90$  ml/min. Bolesnici su primali kobicistat 150 mg jednom dnevno ili s 300 mg atazanavira jednom dnevno (n = 14) ili s 800 mg darunavira jednom dnevno (n = 7), a svaki je primijenjen uz osnovni režim koji je sadržavao dva NRTI-ja.

Srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 14 godina (raspon: od 12 do 17); 62 % bili su muškarci; 38 % bili su azijati, 33 % bijelci te 19 % crnci. Na početku ispitivanja, 20 od 21 ispitanika imalo je HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u plazmi, a jedan je ispitanik imao HIV-1 RNK = 50 kopija/ml u plazmi.

U bolesnika liječenih kobicistatom u kombinaciji s atazanavirom, medijan početne vrijednosti broja stanica CD4+ i CD4+ % bio je 770 stanica/mm<sup>3</sup> (raspon: od 486 do 1765) odnosno 33 % (raspon: od 23 % do 45 %). U 48. tjednu 93 % (13/14) bolesnika je zadržalo HIV-1 RNK < 50 kopija/ml te je medijan promjene od početne vrijednosti broja stanica CD4+ i CD4+ % bio -60 stanica/mm<sup>3</sup> odnosno -0,3 %. U bolesnika liječenih kobicistatom u kombinaciji s darunavirom, medijan početne vrijednosti broja stanica CD4+ i CD4+ % bio je 1117 stanica/mm<sup>3</sup> (raspon: od 658 do 2416) odnosno 45 % (raspon: od 28 % do 56 %). U 48. tjednu 86 % (6/7) bolesnika je zadržalo HIV-1 RNK < 50 kopija/ml (podaci nedostaju za jednog ispitanika) te je medijan promjene od početne vrijednosti broja stanica CD4+ i CD4+ % bio -342 stanica/mm<sup>3</sup> odnosno -6 %. Ukupno su 3 bolesnika od njih 21 bila prikladna za analizu rezistencije: 1 bolesnik nije pokazao rezistenciju na proteazu ili reverznu transkriptazu dok podaci za 2 bolesnika nedostaju zbog neuspjelog testa.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja kobicistata u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje HIV-1 infekcije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene kobicistata s hranom u HIV-1 zaraženih ispitanika, vršne koncentracije kobicistata u plazmi zapažene su 4 sata nakon doze. Srednje vrijednosti  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  i  $C_{trough}$  (srednja vrijednost  $\pm$  SD) u stanju dinamičke ravnoteže nakon višekratnih doza kobicistata u HIV-1 zaraženih ispitanika ( $n = 68$ ) bile su  $1,2 \pm 0,3$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $10,9 \pm 3,8$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , odnosno  $0,07 \pm 0,07$   $\mu\text{g/ml}$ .

Ispitivanje učinka hrane nije provedeno za Tybost. U kliničkim ispitivanjima, kobicistat je istodobno primjenjivan s atazanavirom ili darunavirom na puni želudac u skladu sa sažetkom opisa svojstava za te lijekove. Preporučuje se da se Tybost primjenjuje s hranom.

### Distribucija

Kobicistat se 97-98 % vezuje za proteine u plazmi ljudi, dok je omjer srednje vrijednosti koncentracije lijeka u plazmi i koncentracije lijeka u krvi iznosio 2.

### Biotransformacija

Kobicistat se metabolizira putem oksidacije posredovane CYP3A (glavni put) i CYP2D6 (sporedni put) te ne prolazi glukuronidaciju. Nakon peroralne primjene [ $^{14}\text{C}$ ]kobicistata, 99 % cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi bio je nepromijenjeni kobicistat. Niske razine metabolita opažene su u urinu i fecesu i ne pridonose inhibitornoj aktivnosti kobicistata na CYP3A.

### Eliminacija

Nakon peroralne primjene [ $^{14}\text{C}$ ]kobicistata 86 % i 8,2 % doze izolirano je u fecesu, odnosno urinu. Medijan terminalnog poluvijeka kobicistata u plazmi nakon primjene lijeka Tybost iznosi oko 3-4 sata.

### Linearnost/nelinearnost

Izloženosti kobicistatu bile su nelinearne i veće nego proporcionalne dozi u rasponu od 50 mg do 400 mg te u skladu s inhibitorom temeljenim na mehanizmu CYP3A.

### Starije osobe

Farmakokinetika kobicistata nije u potpunosti ispitana u starijih osoba (u starosti od 65 i više godina).

### Spol

Klinički značajne farmakokinetičke razlike vezane uz spol nisu ustanovljene za kobicistat.

### Etnička pripadnost

Klinički značajne farmakokinetičke razlike vezane uz etničku pripadnost nisu ustanovljene za kobicistat.

### Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina, koji su primali kobicistatom pojačani atazanavir ( $n = 14$ ) ili darunavir ( $n = 7$ ) u ispitivanju GS-US-216-0128, izloženosti atazanaviru i kobicistatu ( $AUC_{tau}$ ,  $C_{max}$ , i  $C_{trough}$ ) bile su više (od 24 % do 180 %) nego u odraslih. Međutim, povišenja se nisu smatrala klinički značajnima jer su sigurnosni profili bili slični u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. Srednja vrijednost  $C_{trough}$  darunavira bila je niža (61 %) u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle, no to se nije smatralo klinički značajnim na temelju odnosa između

izloženosti i odgovora. Farmakokinetika kobicistata u pedijatrijskih ispitanika mlađih od 12 godina ili tjelesne težine manje od 35 kg nije ustanovljena.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanje farmakokinetike kobicistata provedeno je na ispitanicima koji nisu HIV-1 zaraženi, a koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega (procijenjeni klirens kreatinina ispod 30 ml/min). Nisu zapažene značajne razlike u farmakokinetici kobicistata između ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i zdravih ispitanika, što je u skladu s niskim bubrežnim klirensom kobicistata.

#### Oštećenje funkcije jetre

Kobicistat se prvenstveno metabolizira i eliminira putem jetre. Ispitivanje farmakokinetike kobicistata provedeno je na ispitanicima koji nisu HIV-1 zaraženi, a koji imaju umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici kobicistata između ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre i zdravih ispitanika. Nije potrebna prilagodba doze kobicistata za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Učinak teškog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) na farmakokinetiku kobicistata nije ispitan.

#### Istodobna infekcija virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Farmakokinetika kobicistata nije potpuno procijenjena u ispitanika istodobno zaraženih virusom hepatitisa B i/ili C.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti. U ispitivanjima razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu opaženi teratogeni učinci. Osifikacijske promjene na kralježnici i sternebri fetusa štakora pojavile su se pri dozi koja je uzrokovala značajnu maternalnu toksičnost.

*Ex vivo* ispitivanja na kunićima i *in vivo* ispitivanja na psima navode da kobicistat ima niski potencijal za prolongaciju QT-a, te može malo produljiti PR interval i smanjiti funkciju lijeve klijetke pri srednjim vrijednostima koncentracija najmanje 10 puta većim od ljudske izloženosti pri preporučenoj dnevnoj dozi od 150 mg.

Dugoročno ispitivanje kancerogenosti kobicistata u štakora otkrilo je tumorogeni potencijal specifičan za tu vrstu koji se ne smatra značajnim za ljude. Dugoročno ispitivanje kancerogenosti u miševa nije pokazalo nikakav kancerogeni potencijal.

Djelatna tvar kobicistat nije razgradiva u okolišu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

silicijev dioksid (E551)  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat  
celuloza, mikrokristalična (E460)

## Film ovojnica

bojilo *sunset yellow FCF* (E110)  
makrogol 3350 (E1521)  
poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran) (E1203)  
talk (E553b)  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 30 filmom obloženih tableta i sredstvo za sušenje (silika gel).

Veličine pakiranja: 1 bočica s 30 filmom obloženih tableta ili 3 bočice od 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. srpnja 2018.



## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAČIVANJE NA BOČICI I KUTIJI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tybost 150 mg filmom obložene tablete  
kobicistat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg kobicistata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži bojilo *sunset yellow FCF* (E110), za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta  
90 (3 bočice od 30) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/872/001 30 filmom obloženih tableta  
EU/1/13/872/002 90 (3 bočice od 30) filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Tybost [samo vanjsko pakiranje]

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [Samo vanjsko pakiranje]

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC {broj}  
SN {broj}  
NN {broj}

[Samo vanjsko pakiranje]

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Tybost 150 mg filmom obložene tablete kobicistat

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tybost i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tybost
3. Kako uzimati Tybost
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tybost
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Tybost i za što se koristi

Tybost sadrži djelatnu tvar kobicistat.

Tybost se koristi za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1), virusom koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (engl. *acquired immune deficiency syndrome*, AIDS). Primjenjuje se u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih zaraženih virusom HIV-1:

- tjelesne težine od najmanje 35 kg (kada se primjenjuje istodobno s atazanavirom 300 mg) ili
- tjelesne težine od najmanje 40 kg (kada se primjenjuje istodobno s darunavirom 800 mg).

Tybost djeluje kao **pojačivač atazanavira ili darunavira** (oba su inhibitori proteaze) kako bi poboljšao njihov učinak (vidjeti dio 3. ove upute).

**Tybost ne liječi izravno Vaš HIV, ali pojačava razine atazanavira i darunavira u krvi.** To čini tako što usporava razgradnju atazanavira i darunavira te se oni dulje zadržavaju u tijelu.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tybost

##### Nemojte uzimati Tybost

- **ako ste alergični na kobicistat** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. ove upute).
- **ako uzimate lijekove koji sadrže nešto od navedenog:**
  - **alfuzozin**, primjenjuje se za liječenje povećane prostate
  - **amiodaron, kinidin**, primjenjuju se za ispravljanje nepravilnih otkucaja srca
  - **dabigatran**, primjenjuje se za sprječavanje i liječenje krvnih ugrušaka
  - **karbamazepin, fenobarbital, fenitoin**, primjenjuju se za sprječavanje napadaja
  - **rifampicin**, primjenjuje se za sprječavanje i liječenje tuberkuloze i drugih infekcija
  - **dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin**, primjenjuju se za liječenje migrene

- **gospina trava** (*Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu
- **lovastatin, simvastatin**, primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi
- **pimozid, lurasidon**, primjenjuje se za liječenje abnormalnih misli i osjećaja
- **sildenafil**, primjenjuje se za liječenje plućne arterijske hipertenzije – bolest pluća koja otežava disanje
- **midazolam** primijenjen peroralno, **triazolam**, pomaže Vam da zaspete i/ili za ublažavanje tjeskobe

→ **Ako se bilo što od ovoga odnosi na Vas, ne smijete uzimati Tybost i morate odmah o tome obavijestiti svog liječnika.**

### Upozorenja i mjere opreza

Za vrijeme uzimanja lijeka Tybost morate ostati pod skrbi svog liječnika.

### Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Tybost:

- **Ako uzimate druge inhibitore proteaze.** Tybost uzet s atazanavirom ili darunavirom ne smije se primjenjivati s drugim antivirusnim lijekovima koji zahtijevaju pojačanje.
- **Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako imate ili ste imali bolest bubrega ili ako pretrage pokazuju probleme s bubrezima.** Vaš će liječnik pažljivo razmotriti o tome hoće li Vas liječiti lijekom Tybost.
- **Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako imate ili ste imali težu bolest jetre ili ako pretrage pokazuju probleme s jetrom.** Vaš će liječnik pažljivo razmotriti o tome hoće li Vas liječiti lijekom Tybost.

→ **Ako se išta od ovog odnosi na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego uzmete Tybost.**

### Djeca i adolescenti

**Nemojte davati ovaj lijek djeci** mlađoj od 12 godina ili tjelesne težine manje od 35 kg (ili 40 kg), kako je objašnjeno u dijelu 3. ove upute. Primjena lijeka Tybost u djece mlađe od 12 godina ili tjelesne težine manje od 35 kg još nije ispitana.

### Drugi lijekovi i Tybost

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.** Tybost može ući u interakciju s drugim tvarima. Kao rezultat, količine lijeka Tybost ili drugih lijekova u Vašoj krvi mogu biti promijenjene. To može spriječiti ispravno djelovanje lijekova ili pogoršati nuspojave. U nekim će Vam slučajevima liječnik trebati prilagoditi dozu ili provjeriti razine lijeka u krvi.

### Neke se lijekove nikada ne smije uzeti s lijekom Tybost.

Ti su lijekovi navedeni pod naslovom „Nemojte uzimati Tybost – ako uzimate lijekove koji sadrže nešto od navedenog“.

### Lijekovi koji se primjenjuju za liječenje infekcije HIV-om:

Ne smijete uzimati Tybost s drugim lijekovima koji sadrže:

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

Recite svom liječniku ako uzimate

- **drugi inhibitor proteaze**
- **efavirenz**

- **etravirin**
- **nevirapin**
- **maravirok**

→ **Obavijestite svog liječnika** ako uzimate ijedan od ovih lijekova za HIV.

#### Druge vrste lijekova:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol i flukonazol**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih infekcija
- **klaritromicin i rifabutin**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje bakterijskih infekcija, uključujući i tuberkulozu
- **dasatinib, nilotinib, vinblastin i vinkristin**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje raka
- **kortikosteroidi** koji uključuju **betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon**. Ti se lijekovi primjenjuju za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja kože, očiju, zglobova i mišića te drugih upalnih stanja. Ti se lijekovi uglavnom uzimaju kroz usta, udišu, ubrizgavaju ili nanose na kožu ili oko. Ako se ne mogu primjenjivati alternativni lijekovi, potrebno je započeti s primjenom tih lijekova tek nakon medicinske procjene i pod pomnim praćenjem liječnika radi eventualnih nuspojava kortikosteroida
- **metformin**, lijek koji se primjenjuje za liječenje šećerne bolesti tipa 2
- **oralni ili implantirani hormonalni kontraceptivi** koji se primjenjuju za sprječavanje trudnoće
- **amlodipin, digoksin, diltiazem, dizopiramid, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nikardipin, nifedipin, propafenon, timolol i verapamil**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje srčanih problema
- **bosentan**, lijek koji se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije
- **apiksaban, edoksaban, rivaroksaban i varfarin**, lijekovi koji se primjenjuju za sprječavanje i liječenje krvnih ugrušaka
- **salmeterol**, lijek koji se primjenjuje za liječenje astme
- **atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin i rosuvastatin**, lijekovi koji se primjenjuju za snižavanje kolesterola
- **sildenafil i vardenafil**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje impotencije i **tadalafil**, lijek koji se primjenjuje za liječenje impotencije i plućne hipertenzije
- **trazodon**, lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije
- **ciklosporin, sirolimus i takrolimus**, lijekovi koji se primjenjuju za kontroliranje imunološkog odgovora Vašeg tijela nakon transplantacije
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, perfenazin, risperidon, tioridazin, zolpidem**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje poremećaja živčanog sustava
- **kolhicin**, lijek koji se primjenjuje za liječenje gihta
- **klopidogrel**, lijek koji se primjenjuje za smanjenje rizika od krvnih ugrušaka

→ **Obavijestite svog liječnika** ako uzimate bilo koji od ovih lijekova.

→ **Obavijestite svog liječnika ako uzimate navedene ili bilo koje druge lijekove.** Ne prekidajte svoje liječenje bez prethodnog savjetovanja s Vašim liječnikom.

#### Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.** Trudnice ne smiju uzimati Tybost s atazanavirom ili darunavirom. Tijekom trudnoće se količina ovih lijekova u krvi može sniziti, zbog čega mogu prestati ispravno djelovati.
- **Nemojte dojeti tijekom liječenja lijekom Tybost.** Nije poznato može li djelatna tvar iz ovog lijeka prijeći u majčino mlijeko.

- Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.
- Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.**

### Upravljanje vozilima i strojevima

Neki su bolesnici prijavili omaglicu kad su lijek Tybost uzimali s atazanavirom ili darunavirom. Ako se i kod Vas pojavi omaglica tijekom uzimanja lijeka Tybost, nemojte upravljati vozilima niti koristiti alate ili strojeve.

### Tybost sadrži bojilo *sunset yellow FCF* (E110)

**Obavijestite svog liječnika ako ste alergični na bojilo *sunset yellow FCF* (E110).** Tybost sadrži bojilo *sunset yellow FCF* koje može uzrokovati alergijske reakcije.

### Tybost sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## 3. Kako uzimati Tybost

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### Preporučena doza za odrasle:

- **Jedna tableta svaki dan kroz usta, s hranom.** Nemojte žvakati, drobiti ili lomiti tabletu.
- **Tybost se mora uzeti s atazanavirom (300 mg) ili darunavirom (800 mg).**

### Preporučena doza za adolescente u dobi od 12 do manje od 18 godina:

- **Jedna tableta svaki dan kroz usta, s hranom.** Nemojte žvakati, drobiti ili lomiti tabletu.
- Ako se lijek Tybost uzima s **atazanavirom (300 mg)**, adolescenti **moraju biti tjelesne težine od najmanje 35 kg.**
- Ako se lijek Tybost uzima s **darunavirom (800 mg)**, adolescenti **moraju biti tjelesne težine od najmanje 40 kg.**

**Uvijek uzimajte onu dozu koju Vam je preporučio Vaš liječnik.** To je iz razloga da budete sigurni da je lijek koji uzimate potpuno djelotvoran. Nemojte mijenjati dozu, osim ako Vam liječnik ne kaže da to učinite.

### Ako uzmete više lijeka Tybost nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više od preporučene doze lijeka Tybost, može Vam se povećati rizik od nuspojava ovog lijeka (pogledajte dio 4 ove upute).

Odmah se javite liječniku ili u najbližu hitnu službu zbog savjeta. Imajte bočicu s tabletama sa sobom, tako da možete lako opisati što ste uzeli.

### Ako ste zaboravili uzeti Tybost

Važno je da ne propustite dozu lijeka Tybost.

Ako ipak propustite dozu i primijetite to:

- **u periodu unutar 12 sati** od vremena kad obično uzimate Tybost, tabletu morate uzeti što prije. Tabletu uvijek uzmite s hranom. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme u kombinaciji s atazanavirom ili darunavirom.
- **a prošlo je 12 sati ili više** od vremena kada obično uzimate Tybost, propuštenu dozu nemojte uzeti. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu s hranom u uobičajeno vrijeme.

### **Nemojte prestati uzimati Tybost**

**Nemojte prestati uzimati Tybost bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.** Prestanak uzimanja lijeka Tybost i atazanavira ili darunavira može smanjiti uspjeh budućih liječenja koja propiše Vaš liječnik.

**Uvijek imajte dovoljno lijeka Tybost tako da Vam ne ponestane.** Kad Vam se smanji zaliha lijeka Tybost, nabavite još lijeka od liječnika ili ljekarnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kad se liječi HIV-infekcija, nije uvijek moguće odrediti jesu li neki od neželjenih učinaka prouzrokovani lijekom Tybost ili drugim lijekovima koje istodobno uzimate, ili samom HIV-bolešću. Sljedeće nuspojave mogu se pojaviti kad se Tybost uzima s atazanavirom.

### **Vrlo česte nuspojave**

*(Mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)*

- mučnina
- žutilo kože i/ili očiju (*žutica*).

### **Česte nuspojave**

*(Mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)*

- visoke razine šećera u krvi (*hiperglikemija*)
- povećan apetit, poremećen osjet okusa, suha usta
- glavobolja, omaglica
- povraćanje, proljev, bol u trbuhu, problemi s probavom koji za posljedicu imaju bolove nakon obroka (*dispepsija*), osjećaj nadutosti, vjetrovi (*flatulencija*)
- povećanje razine bilirubina u krvi (*hiperbilirubinemija*)
- osip
- otežano spavanje, abnormalni snovi, omamljenost, umor.

### **Manje česte nuspojave**

*(Mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)*

- krv u urinu (*hematurija*)
- proteini u urinu (*proteinurija*)
- osjećaj depresije
- svrbež
- bolni mišići, slabost
- bubrežni kamenci
- vrućica
- poremećaji spavanja

### **Prijavljivanje nuspojava**

**Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.** Nuspojave možete prijaviti

izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

Za više informacija o nuspojavama atazanavira ili darunavira proučite uputu o lijeku za te lijekove.

## 5. Kako čuvati Tybost

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Tybost sadrži

**Djelatna tvar je** kobicistat. Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg kobicistata.

### Drugi sastojci su

#### *Jezgra tablete*

Umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza (E460), silicijev dioksid (E551).

#### *Film ovojnica*

Bojilo *sunset yellow FCF* (E110), makrogol 3350 (E1521), poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran) (E1203), talk (E553b), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) (pogledajte dio 2. ove upute).

### Kako Tybost izgleda i sadržaj pakiranja

Tybost filmom obložene tablete su narančaste, okrugle, bikonveksne tablete, s utisnutom oznakom „GSI“ na jednoj strani tablete i bez oznake na drugoj strani tablete.

Tybost dolazi u bočicama od 30 tableta (s vrećicom ili spremnikom silika gela koji se mora čuvati u bočici radi zaštite tableta). Sredstvo za sušenje od silika gela nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bočicu s 30 filmom obloženih tableta i 90 (3 bočice od 30) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.