

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tybost 150 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg kobicistato.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 59 mikrogramai saulėlydžio geltonojo FCF (E110).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Oranžinė, apvali, abipus išgaubta plėvele dengta 10,3 mm skersmens tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje paviršius yra lygus.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Tybost skirtas žmogaus imunodeficito virusu 1 (ŽIV-1) užsikrėtusiems suaugusiesiems vartoti kartu su kartą per parą vartojamais 300 mg atazanaviru ar 800 mg darunaviru kaip jų farmakokinetikos sustiprintojas, taikant gydymą antiretrovirusinių vaistinių preparatų deriniu, ir šiuo virusu užsikrėtusiems 12 metų bei vyresniems paaugliams, kurie:

- sveria ne mažiau kaip 35 kg, kartu vartojant atazanaviro, arba
- sveria ne mažiau kaip 40 kg, kartu vartojant darunaviro.

Žr. 4.2, 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant ŽIV infekciją.

#### Dozavimas

Tybost vartojamas kartu su atazanaviru ar darunaviru, todėl žr. atazanaviro ar darunaviro Preparato charakteristikų santrauką.

Tybost reikia vartoti per burną kartą per parą, su maistu.

Tybost ir kartu vartojamo proteazės inhibitoriaus atazanaviro ar darunaviro dozės pateikiamos 1 ir 2 lentelėse.

#### 1 lentelė. Dozavimo schemas suaugusiesiems

| Tybost dozė           | ŽIV-1 proteazės inhibitoriaus dozė |
|-----------------------|------------------------------------|
| 150 mg kartą per parą | 300 mg atazanaviro kartą per parą  |
|                       | 800 mg darunaviro kartą per parą   |

## 2 lentelė. Dozavimo schemas 12 metų ir vyresniems paaugliams, kurie sveria $\geq 35$ kg

| Kūno svoris (kg)  | Tybost dozė           | ŽIV-1 proteazės inhibitoriaus dozė                                    |
|-------------------|-----------------------|---|
| $\geq 40$         | 150 mg kartą per parą | 300 mg atazanaviro kartą per parą<br>800 mg darunaviro kartą per parą |
| nuo 35 iki $< 40$ | 150 mg kartą per parą | 300 mg atazanaviro kartą per parą                                     |

Jeigu pacientas praleido Tybost dozę ir praėjo ne daugiau kaip 12 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, praleistą Tybost dozę jis turi suvartoti su maistu kiek galima greičiau ir vartoti kitą dozę kartu su atazanaviru ar darunaviru pagal įprastą vartojimo grafiką. Jeigu pacientas praleido Tybost dozę ir praėjo daugiau kaip 12 valandų, praleistos dozės vartoti negalima; reikia tiesiog vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką.

### Ypatingos pacientų grupės

#### *Senyvi pacientai*

Nėra duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti rekomenduojamas dozes vyresniems nei 65 metų pacientams (žr. 5.2 skyrių).

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant sunkų yra inkstų funkcijos sutrikimą, kobicistato dozės koreguoti nereikia. Kobicistato vartojimas pacientams, kuriems taikoma dializė, neištirtas, todėl šiems pacientams rekomendacijų pateikti negalima.

Nustatyta, kad kobicistatas dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo mažina apskaičiuotąjį kreatinino klirensą. Gydymo kobicistatu negalima pradėti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis nei 70 ml/min., jei kartu vartojamas vaistinis preparatas (pvz., emtricitabinas, lamivudinas, tenofoviro dizoproksilis ar adefoviras) reikalauja koreguoti dozę pagal kreatinino klirensą. Žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, kobicistato dozės koreguoti nereikia. Kobicistato vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), neištirtas. Todėl šiems pacientams Tybost vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Vaikų populiacija*

Kobicistato, vartojamo kartu su atazanaviru, saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki mažiau kaip 12 metų arba sveriantiems mažiau kaip 35 kg neištirti. Kobicistato, vartojamo kartu su darunaviru, saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki mažiau kaip 12 metų arba sveriantiems mažiau kaip 40 kg neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Tybost reikia vartoti per burną vieną kartą per parą, su maistu (žr. 5.2 skyrių). Plėvele dengtos tabletės negalima kramtyti arba smulkinti.

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Negalima vartoti kartu su išvardytais vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje yra siejama su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais. Todėl Tybost negalima vartoti kartu su toliau išvardytais vaistiniais preparatais, nors šis sąrašas negalutinis (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius):

- alfa 1 adrenoreceptorių antagonistai: alfuzozinas;
- antiaritminiai vaistiniai preparatai: amjodaronas, chinidinas;
- paprastosios skalsės dariniai: dihidroergotaminas, ergometrinas, ergotaminas;
- HMG Co-A reduktazės inhibitoriai: lovastatinas, simvastatinas;
- neuroleptikai / vaistiniai preparatai nuo psichozės: pimozidas, lurazidonas;
- FDE-5 inhibitoriai: sildenafilis, skirtas arterinei plaučių hipertenzijai gydyti;
- raminamieji ar migdomieji vaistiniai preparatai: per burną vartojamas midazolamas, triazolamas.

Negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A induktoriai, nes gali susilpnėti gydymasis poveikis. Todėl Tybost negalima vartoti kartu su toliau išvardytais vaistiniais preparatais, nors šis sąrašas negalutinis (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius):

- vaistiniai preparatai nuo traukulių: karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas;
- antimikobakteriniai vaistiniai preparatai: rifampicinas;
- augaliniai vaistiniai preparatai: jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai.

Negalima kartu vartoti su P-glikoproteino (P-gp) substratu dabigatrano eteksilatu (žr. 4.5 skyrių).

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Kobicistatas yra stiprus veikimo mechanizmu paremtas CYP3A inhibitorius ir CYP3A substratas.

Vartojant kartu su kobicistatu, nustatyta padidėjusi vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP3A (įskaitant atazanavirą ir darunavirą), koncentracija plazmoje. Dėl padidėjusios kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje gali sustiprėti arba pailgėti gydymasis poveikis arba nepageidaujamos reakcijos. Vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP3A, ši padidėjusi koncentracija plazmoje gali sukelti sunkius ir (arba) gyvybei pavojingus reiškinius (žr. 4.3 skyrių). Kartu su kobicistatu vartojant vaistinių preparatų, kurių aktyvus (-ūs) metabolitas (-ai) suformuojamas (-i) veikiant CYP3A, gali sumažėti šio (-ų) aktyvaus (-ių) metabolito (-ų) koncentracija (-os) plazmoje ir dėl to potencialiai gali išnykti terapinis poveikis.

Vartoti kobicistato kartu su vaistiniais preparatais, kurie aktyvina CYP3A, negalima arba nerekomenduojama (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius), nes, sumažėjus kobicistato koncentracijai plazmoje, ši koncentracija gali būti nepakankama, kad būtų tinkamai sustiprinta atazanaviro ar darunaviro farmakokinetika.

Vartojant kobicistatą kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A, gali sumažėti kobicistato klirensas ir dėl to padidėti kobicistato koncentracijos plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Kobicistatas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius, jį nežymiai metabolizuoja CYP2D6. Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP2D6, koncentracija plazmoje (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Kobicistatas slopina nešiklius P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 ir OATP1B3. Vartojant kartu kobicistatą pacientams, vartojantiems vaistinius preparatus, kurie yra šių nešiklių substratai, gali padidėti kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Kobicistatas, priešingai nei ritonaviras, nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar UGT1A1 induktorius. Jei pereinama nuo vieno farmakokinetiką stiprinančio preparato – ritonaviro – prie kito – kobicistato – vartojimo, pirmąsias dvi gydymo kobicistatu savaites reikia būti atsargiems, ypač jei ritonaviro kaip farmakokinetiką stiprinančio preparato vartojimo metu buvo titruojamos arba koreguojamos kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės (žr. 4.5 skyrių).

#### *Reikalavimai dėl kontracepcijos*

Etinilestradiolio koncentracija plazmoje sumažėja pavartojus drospirenono ir etinilestradiolio kartu su darunaviru ir kobicistatu. Estrogenų sudėtyje turinčius kontraceptikus vartojant kartu su darunaviru ir kobicistatu, rekomenduojama naudoti alternatyvias arba papildomas kontraceptines priemones.

Drospirenono koncentracija plazmoje padidėja pavartojus drospirenono ir etinilestradiolio kartu su atazanaviru ir kobicistatu arba kartu su darunaviru ir kobicistatu. Jeigu drospirenonas ir etinilestradiolis vartojamas kartu su atazanaviru ir kobicistatu arba su darunaviru ir kobicistatu, dėl galimos hiperkalemijos rekomenduojamas klinikinis būklės stebėjimas.

Nėra duomenų, kuriais remiantis būtų galima rekomenduoti vartoti atazanavirą ir kobicistatą arba darunavirą ir kobicistatą su kitais geriamaisiais kontraceptikais. Reikia apsvarstyti kitas kontracepcijos formas (žr. 4.5 skyrių).

#### *Tybost vartojimas kartu su antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais*

Tybost reikia vartoti kartu su 300 mg atazanaviro kartą per parą arba 800 mg darunaviro kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Kobicistato saugumas ir veiksmingumas vartojant kartu su kartą per parą vartojamais atazanaviru ar darunaviru, taikant bet kokią kitą dozavimo schemą, neištirtas. Atsitiktinių imčių, kontroliuojamų tyrimų metu gauta duomenų apie kobicistatu sustiprinto atazanaviro antivirusinį veiksmingumą, tačiau duomenų apie kobicistatu sustiprinto atazanaviro antivirusinį veiksmingumą nėra (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Tybost negalima vartoti kaip bet kurio kito ŽIV-1 proteazės inhibitoriaus ar bet kurio kito antiretrovirusinio vaistinio preparato, reikalaujančio sustiprinimo, farmakokinetikos stiprinančios medžiagos, nes tokių kartu vartojamų vaistinių preparatų dozavimo rekomendacijų pateikti negalima ir tai gali sąlygoti nepakankamą antiretrovirusinio (-ių) vaistinio (-ų) preparato (-ų) koncentraciją plazmoje bei su tuo susijusį gydomojo poveikio sumažėjimą ir atsparumo išsivystymą (žr. 4.2 skyrių).

Kobicistato, vartojamo kartu su atazanaviru ar darunaviru, negalima vartoti kartu su kitu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu, reikalaujančiu farmakokinetikos sustiprinimo vartojant su CYP3A4 inhibitoriumi, kad būtų pasiekta reikiama gydomoji koncentracija plazmoje (t. y., kitu proteazės inhibitoriumi). Tokio derinio dozavimo rekomendacijų pateikti negalima ir kartu vartojant gali sumažėti atazanaviro, darunaviro ir (arba) kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų, reikalaujančių farmakokinetikos sustiprinimo, koncentracija plazmoje ir sumažėti antivirusinis poveikis bei išsivystyti atsparumas.

Dėl panašaus kobicistato ir ritonaviro poveikio CYP3A Tybost negalima vartoti kartu su kitais vaistinėmis preparatais, kurių sudėtyje yra kobicistato, arba su ritonaviru.

#### Poveikis apskaičiuotajam kreatinino kiekiui

Nustatyta, kad kobicistatas dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo mažina apskaičiuotąjį kreatinino klirensą. Į šį poveikį kreatininui serume, dėl kurio sumažėja apskaičiuotasis kreatinino klirensas, reikia atsižvelgti skiriant kobicistatą pacientams, kuriems pagal apskaičiuotąjį kreatinino klirensą nustatomi jų klinikinio gydymo aspektai, įskaitant kartu vartojamų vaistinių preparatų dozių koregavimą.

Gydymo Tybost negalima pradėti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis nei 70 ml/min., jei vienas ar keli kartu vartojami vaistiniai preparatai reikalauja koreguoti dozę pagal kreatinino klirensą (pvz., emtricitabinas, lamivudinas, tenofoviro dizoproksilis ar adefoviras). Žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius.

Šiuo metu nepakanka duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar tenofoviro dizoproksilio ir kobicistato vartojimas kartu yra susijęs su didesne nepageidaujamų reakcijų inkstams rizika nei gydymo schemos, į kurias įeina tenofoviro dizoproksilis be kobicistato.

### Kepenų liga

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), kobicistato vartojimas netirtas. Todėl šiems pacientams Tybost vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Nėštumas

Gydant kobicistatu ir atazanaviru arba darunaviru antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais, nustatyta mažesnė atazanaviro arba darunaviro ekspozicija, palyginti su pogimdyminiu laikotarpiu. Kobicistato koncentracija mažėja ir gali neužtikrinti pakankamo sustiprinimo. Reikšmingas atazanaviro arba darunaviro ekspozicijos sumažėjimas gali lemti virusologinę nesėkmę ir padidinti ŽIV infekcijos perdavimo iš motinos vaikui riziką. Todėl gydymo kobicistatu ir atazanaviru arba darunaviru negalima pradėti nėštumo metu, o gydymo kobicistatu ir atazanaviru arba darunaviru metu pastojusioms moterims turi būti paskirtas alternatyvus gydymo režimas (žr. 4.6 skyrių). Kaip alternatyvus gydymo režimas gali būti paskirtas darunaviras su maža ritonaviro doze.

### Pagalbinės medžiagos

Tybost sudėtyje yra azodažiklio saulėlydžio geltonojo FCF (E110), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Kobicistatas yra stiprus veikimo mechanizmu paremtas CYP3A inhibitorius ir CYP3A substratas. Vartojant kartu su kobicistatu, nustatyta padidėjusi vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP3A (įskaitant atazanavirą ir darunavirą), koncentracija plazmoje. Kartu su kobicistatu vartojant vaistinių preparatų, kurių aktyvus (-ūs) metabolitas (-i) suformuojami veikiant CYP3A, gali sumažėti šio (-ų) aktyvaus (-ių) metabolito (-ų) koncentracija (-os) plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Kobicistatas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius, jį nežymiai metabolizuoja CYP2D6. Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP2D6, koncentracija plazmoje (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kobicistatas slopina nešiklius P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 ir OATP1B3. Vartojant Tybost kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra šių nešiklių substratai, gali padidėti kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracija plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Kobicistatas neturėtų slopinti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ar CYP2C19.

Kobicistatas neturėtų aktyvinti CYP3A4 ar P-gp (MDR1).

Kobicistatas, priešingai nei ritonaviras, nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar UGT1A1 induktorius. Jei pereinama nuo farmakokinetiką stiprinančio vaistinio preparato – ritonaviro – prie kito – kobicistato – vartojimo, pirmąsias dvi gydymo Tybost savaites reikia būti atsargiems, ypač jei ritonaviro kaip farmakokinetiką stiprinančio vaistinio preparato vartojimo metu buvo titruojamos arba koreguojamos kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės (žr. 4.4 skyrių).

### Kartu vartoti negalima

Vaistiniai preparatai, kuriuos daugiausiai metabolizuoja CYP3A ir kuriems būdingas didelis pirmojo praskverbimo per kepenis (angl. *first-pass*) metabolizmas, jautriausiai reaguoja į didelį ekspozicijos padidėjimą, vartojant kartu su kobicistatu. Kobicistato negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, pvz., dihidroergotaminu, ergotaminu, ergometrinu, geriamuoju midazolamu, triazolamu, amiodaronu, chinidinu, pimozidu, lurazidonu, alfuzosinu, simvastatinu, lovastatinu ir sildenafiliu, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje yra susijusi su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais (žr. 4.3 skyrių).

Vartojant kobicistatą kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A induktoriai (pvz., su jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatu, rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu), gali sumažėti kobicistato, taigi ir sustiprinamų atazanaviro ar darunaviro koncentracijos plazmoje ir dėl to sumažėti gydymasis poveikis bei išsivystyti atsparumas (žr. 4.3 skyrių).

### Kartu vartoti nerekomenduojama

Vartojant kobicistatą kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra silpni arba vidutinio stiprumo CYP3A induktoriai, gali sumažėti kobicistato, taigi ir sustiprinamų atazanaviro ar darunaviro koncentracijos plazmoje ir dėl to sumažėti gydymasis poveikis bei išsivystyti atsparumas. Kai kurie (ne visi) pavyzdžiai: etravirinas, efavirenzas, nevirapinas, ir bozentanas (žr. 3 lentelę).

Vartojant kobicistatą kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A, gali padidėti kobicistato koncentracija plazmoje. Kai kurie (ne visi) pavyzdžiai: itrakonazolas, ketokonazolas ir vorikonazolas (žr. 3 lentelę).

Kobicistato, vartojamo kartu su atazanaviru ar darunaviru, negalima vartoti kartu su kitu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu, reikalaujančiu farmakokinetikos sustiprinimo vartojant su CYP3A4 inhibitoriumi, kad būtų pasiekta reikiama gydomoji koncentracija plazmoje (t. y., kitu proteazės inhibitoriumi). Tokio derinio dozavimo rekomendacijų pateikti negalima ir kartu vartojant gali sumažėti atazanaviro, darunaviro ir (arba) kitų antiretrovirusinių vaistiniu preparatų, reikalaujančių farmakokinetikos sustiprinimo, koncentracija plazmoje ir sumažėti antivirusinis poveikis bei išsivystyti atsparumas.

### Kitos sąveikos

Sąveikos tarp kobicistato ir galimų kartu vartoti vaistinių preparatų yra žemiau pateiktoje 3 lentelėje (joje naudojamos santrumpos: padidėjimas – „↑“, sumažėjimas – „↓“, jei pokyčio nebuvo – „↔“). Šios sąveikos paremtos vaistų sąveikos tyrimais arba numatomomis sąveikomis dėl tikėtinos sąveikos apimties bei sunkių ir (arba) gyvybei pavojingų reiškinų ar veiksmingumo sumažėjimo galimybės.

Vartodami Tybost, žr. papildomą vaistų tarpusavio sąveiką su atazanaviru ar darunaviru jų Preparato charakteristikų santraukose.

### 3 lentelė. Sąveika tarp kobicistato ir kitų vaistinių preparatų

| Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes                         | Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis   | Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su kobicistatu 150 mg ir atazanaviru ar darunaviru  |
|--|---|--|
| <b>ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>                     |   |  |
| <b>Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</b>    |   |  |
| Tenofoviro dizoproksilis <sup>1</sup>                                | Tikėtina, kad vartojant tenofoviro dizoproksilį kartu su kobicistatu padidės tenofoviro koncentracija plazmoje.<br><br>Tenofovirus:<br>AUC: ↑ 23 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 55 %   | Šis padidėjimas nėra laikomas kliniškai reikšmingu ir tenofoviro dizoproksilio dozės koreguoti nereikia.   |
| <b>Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</b> |   |  |
| Efavirenzas (600 mg vienkartinė dozė)                                | Tikėtina, kad kartu vartojant efavirenzą ir kobicistatą sumažės kobicistato koncentracija plazmoje.<br><br>Efavirenzas:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↓ 13 %<br>C <sub>min</sub> : NN                                       | Dėl sumažėjusios kobicistato koncentracijos plazmoje gali sumažėti atazanaviro ar darunaviro koncentracija plazmoje, dėl to gali sumažėti gydomasis poveikis ir išsivystyti atsparumas. Vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). |
| Etravirinas  | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Tikėtina, kad kartu vartojant etraviriną ir kobicistatą sumažės kobicistato koncentracija plazmoje.   | Dėl sumažėjusios kobicistato koncentracijos plazmoje gali sumažėti atazanaviro ar darunaviro koncentracija plazmoje, dėl to gali sumažėti gydomasis poveikis ir išsivystyti atsparumas. Vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). |
| Nevirapinas  | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Tikėtina, kad kartu vartojant nevirapiną ir kobicistatą sumažės kobicistato koncentracija plazmoje.<br><br>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti nevirapino koncentracija plazmoje. | Dėl sumažėjusios kobicistato koncentracijos plazmoje gali sumažėti atazanaviro ar darunaviro koncentracija plazmoje, dėl to gali sumažėti gydomasis poveikis ir išsivystyti atsparumas. Vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). |
| Rilpivirinas   | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Tikėtina, kad kartu vartojant rilpiviriną ir kobicistatą padidės rilpivirino koncentracija plazmoje.<br><br>Rilpivirino poveikis kobicistato koncentracijai plazmoje nėra tikėtinas.        | Vartojant atazanaviro ir kobicistato ar darunaviro ir kobicistato kartu su rilpivirinu, rilpivirino dozės koreguoti nereikia.  |
| <b>CCR5 antagonistai</b>   |   |  |
| Maravirokas  | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Maravirokas yra CYP3A substratas; vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, didėja jo koncentracija plazmoje.   | Vartojant kartu maraviroko ir Tybost, pacientams reikia skirti 150 mg maraviroko du kartus per parą. Daugiau informacijos pateikiama maraviroko Preparato charakteristikų santraukoje.   |



| Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes  | Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis  | Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su kobicistatu 150 mg ir atazanaviru ar darunaviru   |
|---|---|---|
| <b><i>PRIEŠINFEKCINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</i></b>  |   |   |
| <b>Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai</b>   |   |   |
| Ketokonazolas   | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti ketokonazolo ir (arba) kobicistato koncentracija.   | Vartojant ketokonazolo kartu su Tybost, didžiausia ketokonazolo paros dozė neturi viršyti 200 mg per parą.<br>Vartoti kartu reikia atsargiai, rekomenduojama kliniškai stebėti.   |
| Itrakonazolas<br>Vorikonazolas<br>Pozakonazolas<br>Flukonazolas   | Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti itrakonazolo, flukonazolo ir pozakonazolo koncentracija.<br><br>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti arba sumažėti vorikonazolo koncentracija.   | Vartojant kartu su Tybost, rekomenduojama kliniškai stebėti.<br><br>Vartojant kartu su kobicistatu, didžiausia itrakonazolo paros dozė neturi viršyti 200 mg per parą.<br><br>Vorikonazolo vartoti negalima, nebent manoma, kad nauda gali būti didesnė už riziką, susijusią su neprognozuojamu poveikiu koncentracijai plazmoje.   |
| <b>Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai</b>  |   |   |
| Rifabutinas (150 mg kas antrą parą), elvitegraviras (150 mg kartą per parą), kobicistatas (150 mg kartą per parą) | Kartu vartojant stiprų CYP3A induktorių rifabutina, gali reikšmingai sumažėti kobicistato koncentracija plazmoje.<br><br>Kobicistatas:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 66 %<br><br>Rifabutinas:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>25-O-dezacetil-rifabutinas<br>AUC: ↑ 525 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 384 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 394 % | Kartu vartoti kobicistato ir rifabutino nerekomenduojama. Jei reikia kartu vartoti šiuos vaistinius preparatus, rekomenduojama rifabutino dozė yra 150 mg 3 kartus per savaitę nustatytomis dienomis (pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį). Dėl tikėtino rifabutino poveikio padidėjimo reikia atidžiau stebėti, ar nepasireiškia su dezacetil-rifabutinu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant neutropeniją ir uveitą. Tolesnis rifabutino dozės mažinimas neištirtas. Reikia turėti galvoje, kad vartojant 150 mg du kartus per savaitę dozė rifabutino ekspozicija gali nebūti optimali, tokiu būdu gali išsivystyti atsparumas rifabutinui ir gydymas gali būti nesėkmingas. |
| <b>Makrolidų grupės antibiotikai</b>  |   |   |
| Klaritromicinas   | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Vartojant kartu su kobicistatu, gali pakisti klaritromicino koncentracija.  | Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti klaritromicino koncentracija. Reikia apsvarstyti kitų antibiotikų vartojimą kartu su atazanaviru ir kobicistatu. Žr. dozavimo rekomendacijas atazanaviro Preparato charakteristikų santraukoje.<br><br>Kai klaritromicinas vartojamas kartu su darunaviru ir kobicistatu, žr. dozavimo rekomendacijas darunaviro Preparato charakteristikų santraukoje.   |
| <b><i>PRIEŠNAVIKINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</i></b>   |   |   |
| Dasatinibas<br>Nilotinibas<br>Vinblastinas<br>Vinkristinas  | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracijos.   | Vartojant kartu su Tybost, gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracijos, dėl to gali padidėti paprastai su šiais priešvėžiniais vaistiniais preparatais susijusių nepageidaujamų reiškinų galimybė.   |

| Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes   | Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis  | Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su kobicistatu 150 mg ir atazanaviru ar darunaviru   |
|--|---|---|
| <b>GLIUKOKORTIKOIDAI</b>   |   |   |
| <b>Kortikosteroidai</b>  |   |   |
| Kortikosteroidai, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A (įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną). | <p>Sąveikos tyrimų neatlikta.</p> <p>Vartojant šių vaistinių preparatų kartu su kobicistatu, gali padidėti jų koncentracijos kraujo plazmoje ir dėl to gali sumažėti kortizolio koncentracijos kraujo serume.</p> | <p>Kartu vartojant kobicistato ir kortikosteroidų, kuriuos metabolizuoja CYP3A (pvz flutikazono propionato arba kitų įkvepiamųjų ar į nosį vartojamųjų kortikosteroidų) gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių žievės veiklos slopinimą, rizika.</p> <p>Vartoti kartu su CYP3A metabolizuojamais kortikosteroidais nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai galima nauda pacientui viršija keliamą riziką – tokiu atveju turi būti stebima, ar pacientams nepasireišk sisteminis kortikosteroidų poveikis. Turi būti apsvarstytas alternatyvių kortikosteroidų, kurių metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A, pvz., į nosį ar įkvepiant vartojamo beklometazono, skyrimas, ypač ilgalaikiam vartojimui.</p> <p>Dėl kartu vartojamųjų ant odos vartojamųjų kortikosteroidų, kurie yra jautrūs CYP3A slopinimui, žr. kortikosteroido skyrimo informacijoje sąlygas arba vartojimus, kurie padidina sisteminę absorbciją.</p> |
| <b>GERIAMIEJI PREPARATAI NUO DIABETO</b>   |   |   |
| Metforminas  | <p>Sąveikos tyrimų neatlikta.</p> <p>Kobicistatas grįžtamai slopina MATE1 ir vartojant kartu su kobicistatu gali padidėti metformino koncentracija.</p>   | Rekomenduojama atidžiai stebėti Tybost vartojančius pacientus ir koreguoti metformino dozę.   |
| <b>NARKOTINIAI ANALGETIKAI</b>   |   |   |
| Metadonas  | Metadonas<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔   | Metadono dozės koreguoti nereikia.  |
| Buprenorfinas, naloksonas  | <p>Buprenorfinas:<br/>AUC: ↑ 35 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 66 %</p> <p>Naloksonas:<br/>AUC: ↓ 28 %<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 28 %</p>   | Kobicistato dozės koreguoti nereikia.   |

| Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes   | Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis  | Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su kobicistatu 150 mg ir atazanaviru ar darunaviru  |
|--|---|--|
| <b>GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI</b>   |   |  |
| Drospirenonas, etinilestradiolis (3 mg/0,02 mg vienkartinė dozė), darunaviras (800 mg kartą per parą) ir kobicistatas (150 mg kartą per parą)    | <p>Drospirenonas:<br/>AUC: ↑ 58 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: NA</p> <p>Etinilestradiolis:<br/>AUC: ↓ 30 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: NA</p> | <p>Etinilestradiolio koncentracija plazmoje sumažėja pavartojus drospirenono ir etinilestradiolio kartu su darunaviru ir kobicistatu. Estrogenų sudėtyje turinčius kontraceptikus vartojant kartu su darunaviru ir kobicistatu, rekomenduojama naudoti alternatyvias arba papildomas kontraceptines priemones.</p> <p>Drospirenono koncentracija plazmoje padidėja pavartojus drospirenono ir etinilestradiolio kartu su darunaviru ir kobicistatu. Jeigu drospirenonas ir etinilestradiolis vartojamas kartu su darunaviru ir kobicistatu, dėl galimos hiperkalemijos rekomenduojamas klinikinis būklės stebėjimas.</p> |
| Drospirenonas, etinilestradiolis (3 mg / 0,02 mg vienkartinė dozė), atazanaviras (300 mg kartą per parą) ir kobicistatas (150 mg kartą per parą) | <p>Drospirenonas:<br/>AUC: ↑ 130 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: NA</p> <p>Etinilestradiolis:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: NA</p>     | Drospirenono koncentracija plazmoje padidėja pavartojus drospirenono ir etinilestradiolio kartu su atazanaviru ir kobicistatu. Jeigu drospirenonas ir etinilestradiolis vartojamas kartu su atazanaviru ir kobicistatu, dėl galimos hiperkalemijos rekomenduojamas klinikinis būklės stebėjimas.   |
| Norgestimatas ir etinilestradiolis   | <p>Sąveikos tyrimų neatlikta.</p> <p>Vartojant kartu su kobicistatu, gali pakisti norgestimato koncentracija.</p>   | <p>Nėra duomenų, kuriais remiantis būtų galima rekomenduoti vartoti darunavirą ir kobicistatą arba atazanavirą ir kobicistatą su kitais geriamaisiais kontraceptikais nei drospirenonas ir etinilestradiolis.</p> <p>Reikia apsvarstyti kitas kontracepcijos formas.</p>   |
| <b>ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>  |   |  |
| Dizopiramidas<br>Flekainidas<br>Sisteminu būdu vartojamas lidokainas<br>Meksilitinas<br>Propafenonas   | <p>Sąveikos tyrimų neatlikta.</p> <p>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracija.</p>                                   | Vartoti šių antiaritminių vaistinių preparatų su Tybost reikia atsargiai, rekomenduojama kliniškai stebėti.  |
| Digoksinas (0,5 mg vienkartinė dozė) ir kobicistatas (150 mg kartotinės dozės)   | <p>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti digoksino koncentracija plazmoje.</p> <p>Digoksinas:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 41 %<br/>C<sub>min</sub>: NN</p>      | Vartojant kartu su Tybost, gali padidėti didžiausia digoksino koncentracija plazmoje. Iš pradžių reikia skirti mažiausią digoksino dozę. Reikia stebėti digoksino koncentraciją serume ir pagal ją titruoti digoksino dozę, kad būtų pasiektas pageidaujamas klinikinis poveikis.  |
| <b>ANTIHIPERTENZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>  |   |  |
| Metoprololis<br>Timololis  | <p>Sąveikos tyrimų neatlikta.</p> <p>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti beta adrenoblokatorių koncentracija.</p>   | Vartojant šių beta adrenoblokatorių kartu su Tybost, gali reikėti kliniškai stebėti ir mažinti dozę.   |

| <b>Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes</b>                                     | <b>Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis</b>  | <b>Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su kobicistatu 150 mg ir atazanaviru ar darunaviru</b>  |
|---|---|---|
| Amlodipinas<br>Diltiazemas<br>Felodipinas<br>Nikardipinas<br>Nifedipinas<br>Verapamilis | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti kalcio kanalų blokatorių koncentracija.   | Vartojant šių vaistinių preparatų kartu su Tybost, rekomenduojama kliniškai stebėti gydomąjį ir nepageidaujamus reiškinius.   |
| <b>ENDOTELINO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI</b>   |   |   |
| Bozentanas  | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Tikėtina, kad vartojant bozentaną kartu su kobicistatu, gali sumažėti kobicistato koncentracija plazmoje.   | Dėl sumažėjusios kobicistato koncentracijos plazmoje gali sumažėti atazanaviro ar darunaviro koncentracija plazmoje, dėl to gali sumažėti gydomasis poveikis ir išsivystyti atsparumas.<br><br>Vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). |
| <b>ANTIKOAGULIANTAI</b>   |   |   |
| Dabigatranas  | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Vartojant kartu su Tybost, gali padidėti dabigatrano koncentracija plazmoje ir galimas panašus poveikis, kaip vartojant kartu su kitais stipriais P-gp inhibitoriais.                           | Kobicistato vartoti kartu su dabigatranu negalima.  |
| Apiksabanas<br>Rivaroksabanas<br>Edoksabanas  | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Vartojant kartu su kobicistatu gali padidėti TGAK koncentracija plazmoje, dėl to gali padidėti kraujavimo rizika.   | Kartu vartoti apiksabaną, rivaroksabaną arba edoksabaną ir Tybost nerekomenduojama.   |
| Varfarinas  | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Vartojant kartu su kobicistatu, gali pakisti varfarino koncentracija.   | Vartojant kartu su Tybost, rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).   |
| <b>ANTITROMBOCITINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>   |   |   |
| Klopidogrelis   | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Tikėtina, kad klopidogrelį vartojant kartu su kobicistatu sumažėja klopidogrelio aktyvaus metabolito koncentracija plazmoje ir dėl to gali susilpnėti antitrombocitinis klopidogrelio poveikis. | Kartu vartoti klopidogrelį ir kobicistatą nerekomenduojama.   |
| Prazugrelis   | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Nėra tikėtina, kad kobicistatas turėtų kliniškai reikšmingą poveikį prazugrelio aktyviam metabolitui.   | Prazugrelis dozės koreguoti nereikia.   |

| Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes  | Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis   | Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su kobicistatu 150 mg ir atazanaviru ar darunaviru  |
|---|---|--|
| <b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ</b>  |   |  |
| Karbamazepinas (200 mg du kartus per parą)/elvitegraviras (150 mg kartą per parą), kobicistatas (150 mg kartą per parą) | <p>Kartu vartojant stiprų CYP3A induktorių karbamazepiną, gali reikšmingai sumažėti kobicistato koncentracija plazmoje.</p> <p>Kobicistatas:<br/>AUC: ↓ 84 %<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 72 %<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 90 %</p> <p>Karbamazepinas:<br/>AUC: ↑ 43 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 40 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 51 %</p> <p>Karbamazepino-10,11-epoksidai:<br/>AUC: ↓ 35 %<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 27 %<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 41 %</p> | Stiprus CYP3A induktorius karbamazepinas mažina kobicistato ir atazanaviro ar darunaviro koncentracijas plazmoje, dėl to gali sumažėti gydymasis poveikis bei išsivystyti atsparumas. Kartu vartoti kobicistatą su karbamazepinu negalima (žr. 4.3 skyrių).  |
| <b>INHALIACINIS BETA ANTAGONISTAS</b>   |   |  |
| Salmeterolis  | <p>Sąveikos tyrimų neatlikta.</p> <p>Vartojant salmeterolį kartu su kobicistatu, gali padidėti salmeterolio koncentracija plazmoje.</p>   | <p>Padidėjusi salmeterolio koncentracija plazmoje yra susijusi su galimomis sunkiomis ir (arba) gyvybei pavojingomis reakcijomis.</p> <p>Kartu vartoti salmeterolį ir Tybost nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).</p>  |
| <b>HMG Co-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI</b>   |   |  |
| Fluvastatinas<br>Pitavastatinas<br>Pravastatinas  | <p>Sąveikos tyrimų neatlikta.</p> <p>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti HMG Co-A reduktazės inhibitorių koncentracija plazmoje.</p>  | <p>Tikėtina, kad vartojant kartu su atazanaviru ir kobicistatu ar darunaviru ir kobicistatu, gali padidėti pitavastatino, fluvastatino arba pravastatino koncentracija plazmoje.</p> <p>Vartoti kobicistatą kartu su pitavastatinu reikia atsargiai.</p> <p>Žr. atazanaviro ar darunaviro Preparato charakteristikų santraukas, kuriose pateikiama daugiau informacijos apie vartojimą kartu su šiais vaistiniais preparatais.</p> |
| Rozuvastatinas (10 mg vienkartinė dozė), atazanaviras (300 mg kartą per parą) ir kobicistatas (150 mg kartą per parą)   | <p>Rozuvastatinas:<br/>AUC: ↑ 242 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 958 %<br/>C<sub>min</sub>: NA</p> <p>Kobicistatas:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p>  | <p>Rozuvastatino koncentracija plazmoje padidėja, vartojant jį kartu su atazanaviru ir kobicistatu.</p> <p>Jeigu vartoti kartu būtina, neviršykite 10 mg per parą rozuvastatino dozės, taip pat rekomenduojamas klinikinis būklės stebėjimas dėl saugumo (pvz., dėl miopatijos).</p>   |

| Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes   | Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis   | Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su kobicistatu 150 mg ir atazanaviru ar darunaviru   |
|--|--|---|
| Rozuvastatinas (10 mg vienkartinė dozė), darunaviras (800 mg kartą per parą) ir kobicistatas (150 mg kartą per parą)   | <p>Rozuvastatinas:<br/>AUC: ↑ 93 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 277 %<br/>C<sub>min</sub>: NA</p> <p>Kobicistatas:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p>  | <p>Rozuvastatino koncentracija plazmoje padidėja, vartojant jį kartu su darunaviru ir kobicistatu.</p> <p>Rekomenduojama pradėti nuo mažiausios rekomenduojamos rozuvastatino dozės ir ją titruoti atsižvelgiant į klinikinį atsaką, sykiu stebint dėl saugumo (pvz., dėl miopatijos).</p>  |
| Atorvastatinas (10 mg vienkartinė dozė), atazanaviras (300 mg) ir kobicistatas (150 mg kartą per parą)                 | <p>Atorvastatinas:<br/>AUC: ↑ 822 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 1 785 %<br/>C<sub>min</sub>: NA</p> <p>Kobicistatas:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p>   | <p>Atorvastatino koncentracija plazmoje padidėja, vartojant jį kartu su atazanaviru ir kobicistatu.</p> <p>Kartu vartoti nerekomenduojama.</p>  |
| Atorvastatinas (10 mg vienkartinė dozė), darunaviras (800 mg) ir kobicistatas (150 mg kartą per parą)                  | <p>Atorvastatinas:<br/>AUC: ↑ 290 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 319 %<br/>C<sub>min</sub>: NA</p> <p>Kobicistatas:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p>   | <p>Atorvastatino koncentracija plazmoje padidėja, vartojant jį kartu su darunaviru ir kobicistatu.</p> <p>Jeigu vartoti kartu būtina, rekomenduojama pradėti nuo 10 mg atorvastatino dozės ir ją titruoti atsižvelgiant į klinikinį atsaką, sykiu stebint dėl saugumo (pvz., dėl miopatijos).</p>   |
| <b>5 TIPO FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI</b>  |  |   |
| Sildenafilis<br>Tadalafilis<br>Vardenafilis  | <p>Sąveikos tyrimų neatlikta.</p> <p>PDE-5 inhibitorius daugiausiai metabolizuoja CYP3A. Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti sildenafilio, tadalafilio ir vardenafilio koncentracija plazmoje ir dėl to pasireikšti su PDE-5 inhibitoriais susijusios nepageidaujamos reakcijos.</p> | <p>Kartu vartoti Tybost su sildenafiliu arterinei plaučių hipertenzijai gydyti negalima (žr. 4.3 skyrių).</p> <p>Kartu vartojant Tybost ir tadalafilį arterinei plaučių hipertenzijai gydyti, reikia imtis atsargumo priemonių, pavyzdžiui, gali reikėti sumažinti dozę.</p> <p>Gydant erekcijos disfunkciją, kartu su Tybost rekomenduojama vartoti vieną ne didesnę kaip 25 mg sildenafilio dozę per 48 valandas, ne didesnę kaip 2,5 mg vardenafilio dozę per 72 valandas arba ne didesnę kaip 10 mg tadalafilio dozę per 72 valandas.</p> |
| <b>ANTIDEPRESANTAI</b>   |  |   |
| <b>Selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (angl. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>, SSRI)</b> |  |   |
| Trazodonas   | <p>Sąveikos tyrimų neatlikta.</p> <p>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti trazodono koncentracija plazmoje.</p>   | <p>Vartojant kartu su Tybost, gali reikėti titruoti daugumos SSRI klasės vaistinių preparatų dozę.</p>  |
| <b>IMUNOSUPRESANTAI</b>  |  |   |
| Ciklosporinas<br>Sirolimuzas<br>Takrolimuzas   | <p>Sąveikos tyrimų neatlikta.</p> <p>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti šių imunosupresantų koncentracija.</p>  | <p>Vartojant kartu su Tybost, rekomenduojama stebėti gydomąjį poveikį.</p>  |

| Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes  | Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis                           | Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su kobicistatu 150 mg ir atazanaviru ar darunaviru   |
|---|--|---|
| <b>NEUROLEPTIKAI</b>  |  |   |
| Perfenazinas<br>Risperidonas<br>Tioridazinas  | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Vartojant neuroleptikus kartu su kobicistatu, gali padidėti neuroleptikų koncentracija plazmoje.             | Vartojant kartu su Tybost, gali reikėti sumažinti šių neuroleptikų dozę.  |
| <b>RAMINAMIEJI AR MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI</b>                                |  |   |
| Buspironas<br>Klorazepatas<br>Diazepamas<br>Estazolamas<br>Flurazepamas<br>Zolpidemas | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti šių raminamųjų ar migdomųjų vaistinių preparatų koncentracija. | Gali reikėti mažinti šių raminamųjų ar migdomųjų vaistinių preparatų dozę ir rekomenduojama stebėti koncentraciją.  |
| <b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO PODAGROS</b>   |  |   |
| Kolchicinas   | Sąveikos tyrimų neatlikta.<br><br>Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti kolchicino koncentracijos plazmoje.                            | Gali reikėti mažinti kolchicino dozę.<br>Kobicistato negalima vartoti kartu su kolchicinu pacientams, kuriems nustatytas inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas. |

NN = nenustatyta

NA = neapskaičiuota

TGAK = tiesioginis geriamasis antikoaguliantas

<sup>1</sup> Tyrimas buvo atliktas su tenofoviro dizoproksilio fumaratu

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

##### Nėštumas

Klinikinių duomenų apie kobicistato vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo kobicistato toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu gydant kobicistatu ir atazanaviru arba darunaviru, nustatyta mažesnė atazanaviro arba darunaviro ekspozicija, kuri gali būti susijusi su padidėjusia virusologinės nesėkmės ir ŽIV infekcijos perdavimo iš motinos vaikui rizika. Gydymo kobicistatu ir atazanaviru arba darunaviru negalima pradėti nėštumo metu, o gydymo kobicistatu ir atazanaviru arba darunaviru metu pastojusioms moterims turi būti paskirtas alternatyvus gydymo režimas (žr. 4.4 skyrių).

##### Žindymas

Nežinoma, ar kobicistatas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad kobicistatas/metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Todėl Tybost negalima vartoti žindymo metu.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

##### Vaisingumas

Duomenų apie kobicistato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais kenksmingo kobicistato toksinio poveikio vaisingumui neparodė.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tybost gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pacientus reikia informuoti, kad taikant gydymo režimus, kuriuose buvo vartojamas kobicistatas, pranešta apie galvos svaigimo atvejus.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Kobicistatu sustiprinto atazanaviro nepageidaujamos reakcijos atitiko ritonaviru sustiprinto atazanaviro saugumo duomenis. Dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos į kobicistatu sustiprintą atazanavirą buvo susijusios su padidėjusiu bilirubino kiekiu (žr. 4 lentelę).

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Kobicistato saugumas paremtas 144 savaitių duomenimis, gautais atlikus III fazės atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamą klinikinį tyrimą (GS-US-216-0114), kurio metu 692 dar negydyti pacientai vartojo mažiausiai vieną kobicistatu sustiprinto atazanaviro (n = 344) ar ritonaviru sustiprinto atazanaviro (n = 348) dozę kartu su emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio fumarato fiksuotos dozės deriniu. Iš šių 692 pacientų 613 (300 vartojo atazanavirą ir kobicistatą ir 313 – atazanavirą ir ritonavirą) bei 496 pacientai (250 vartojo atazanavirą ir kobicistatą ir 246 – atazanavirą ir ritonavirą) vaistinius preparatus vartojo atitinkamai mažiausiai 48 ir 144 gydymo savaites.

Nepageidaujamos reakcijos į kobicistatu sustiprintą atazanavirą, remiantis klinikinio tyrimo GS-US-216-0114 144 savaitių patirtimi, išvardytos toliau 4 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Atvejai apibūdinami kaip labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

#### 4 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų į kobicistatu sustiprintą atazanavirą, remiantis III fazės klinikinio tyrimo GS-US-216-0114 144 savaitių patirtimi, santrauka lentelėje

| Dažnis  | Nepageidaujama reakcija  |
|---|--|
| <i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:</i>                 |  |
| Dažni:  | hiperglikemija, padidėjęs apetitas   |
| <i>Psichikos sutrikimai:</i>                              |  |
| Dažni:  | nemiga, nenormalūs sapnai  |
| Nedažni:  | depresija, miego sutrikimas  |
| <i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>                         |  |
| Dažni:  | galvos skausmas, galvos svaigimas, mieguistumas, disgeuzija  |
| <i>Akių sutrikimai:</i>                                   |  |
| Labai dažni:  | akių obuolių pageltimas  |
| <i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>                      |  |
| Labai dažni:  | pykinimas  |
| Dažni:  | vėmimas, viduriavimas, dispepsija, pilvo skausmas, pilvo tempimas, dujų susikaupimas žarnyne, džiūstanti burna |
| <i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:</i>       |  |
| Labai dažni:  | gelta  |
| Dažni:  | hiperbilirubinemija  |
| <i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>               |  |
| Dažni:  | išbėrimas  |
| Nedažni:  | niežėjimas   |
| <i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:</i> |  |
| Nedažni:  | mialgija   |
| <i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:</i>                 |  |
| Nedažni:  | akmenligė, hematurija, proteinurija  |



| Dažnis  | Nepageidaujama reakcija |
|---|-------------------------|
| <i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i> |                         |
| Dažni:  | nuovargis               |
| Nedažni:  | pireksija, astenija     |

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Nustatyta, kad kobicistatas dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo mažina apskaičiuotą kreatinino klirensą. Kreatinino kiekio padidėjimas serume vien dėl slopinamojo kobicistato poveikio paprastai neviršija 0,4 mg/dl, palyginti su pradine verte.

Tyrimo GS-US-216-0114 metu apskaičiuotasis kreatinino klirensas kobicistato vartojimo pradžioje sumažėjo, po to stabilizavosi. Vidutinis ( $\pm$  SN) apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio (angl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) pokytis pagal Cockcroft-Gault metodą po 144 gydymo savaitių buvo  $-15,1 \pm 16,5$  ml/min. kobicistatu sustiprinto atazanaviro + emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio fumarato fiksuotos dozės derinio grupėje ir  $-8,0 \pm 16,8$  ml/min. ritonaviru sustiprinto atazanaviro + emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio fumarato fiksuotos dozės derinio grupėje.

#### *Poveikis kepenims*

Tyrimo GS-US-216-0114 metu dažnai nustatyta hiperbilirubinemija ( $> 1 \times$  VNR): 97,7 % kobicistatu sustiprinto atazanaviro + emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio fumarato fiksuotos dozės derinio grupėje ir 97,4 % ritonaviru sustiprinto atazanaviro + emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio fumarato fiksuotos dozės derinio grupėje 144 savaitių gydymo metu. Tačiau bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas  $> 2 \times$  VNR nustatytas didesnei procentinei daliai tiriamųjų kobicistatu sustiprinto vaistinio preparato nei ritonaviru sustiprinto vaistinio preparato grupėje (88,0 % plg. su 80,9 %). Tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukimo dėl su bilirubinu susijusių nepageidaujamų reiškinų dažnis buvo mažas ir panašus abiejose grupėse (4,9 % kobicistatu sustiprinto vaistinio preparato grupėje ir 4,0 % ritonaviru sustiprinto vaistinio preparato grupėje). Alaninaminotransferazės arba aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas  $> 3 \times$  VNR nustatytas 12,8 % tiriamųjų kobicistatu sustiprinto vaistinio preparato grupėje ir 9,0 % ritonaviru sustiprinto vaistinio preparato grupėje.

### Vaikų populiacija

Atliekant atvirąjį kobicistatu sustiprinto atazanaviro ( $n = 14$ ) arba darunaviro ( $n = 7$ ) kartu su dviem NATI klinikinį tyrimą (GS-US-216-0128), kobicistato saugumas 48 savaites buvo vertinamas tiriant 21 ŽIV-1 užsikrėtusį nuo 12 iki  $< 18$  metų vaiką, kuriam pasireiškė virusų slopinimas. Šiame tyrime kobicistato saugumo savybės buvo panašios į šio vaistinio preparato savybes, nustatytas tiriant suaugusiuosius.

### Kitos ypatingos pacientų populiacijos

#### *Pacientai, sergantys inkstų funkcijos sutrikimu*

Tybost saugumas, tarp 73-jų ŽIV-1 infekuotų, jau gydytų pacientų, sergančių lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (eGFR pagal Cockcroft-Gault metodą 50-89 ml/min.), kurie perėjo nuo vieno farmakokinetiką stiprinančio preparato – ritonaviro – prie kito – kobicistato – vartojimo, buvo vertinamas atliekant atvirąjį kobicistatu sustiprinto atazanaviro arba darunaviro kartu su dviem NATI klinikinį tyrimą (GS-US-236-0118). Po 96 savaitių vidutinis kreatinino kiekio serume pokytis buvo  $0,07 \pm 0,15$  mg/dl, vidutinis eGFR pokytis pagal Cockcroft-Gault metodą buvo  $-6,2 \pm 9,07$  ml/min. Kobicistato poveikis kreatinino ir eGFR kiekiui serume pacientams, kurie perėjo nuo ritonaviro prie kobicistato vartojimo tyrimo GS-US-236-0118 metu, atitiko poveikį, nustatytą dar negydytiems pacientams tyrimo GS-US-216-0114 metu.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

### **4.9 Perdozavimas**

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio simptomų (žr. 4.8 skyrių). Kobicistato perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių organizmo būklės rodiklių bei klinikinės paciento būklės stebėjimą.

Specifinio priešnuodžio perdozavus kobicistato nėra. Kadangi kobicistatas gerai jungiasi su plazmos baltymais, nėra tikėtina, kad reikšmingas jo kiekis bus pašalintas hemodializės arba peritoninės dializės metu.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – visi kiti gydomieji vaistiniai preparatai, ATC kodas – V03AX03

#### Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Kobicistatas yra selektyvus, veikimo mechanizmu paremtas CYP3A pošeimio P450 citochromų inhibitorius. Kobicistato CYP3A-sąlygojamo metabolizmo slopinimas didina CYP3A substratų (pvz., atazanaviro ar darunaviro), kuriems būdingas ribojamas biologinis prieinamumas išgėrus vaistinio preparato ir trumpas pusinės eliminacijos periodas dėl nuo CYP3A-priklausomo metabolizmo.

Kobicistato poveikis atazanaviro farmakokinetikai nustatytas atlikus papildomą III fazės farmakokinetikos tyrimą GS-US-216-0114 (n = 48), kurio metu ŽIV-1 infekuoti pacientai vartojo 300 mg atazanaviro + 150 mg kobicistato arba 300 mg atazanaviro + 100 mg ritonaviro, abu kartu su emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio fumarato fiksuotos dozės deriniu. Kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, atazanaviro farmakokinetikos parametrai, sustiprinus kobicistatu plg. su ritonaviru, buvo panašūs (žr. 5 lentelę).

#### **5 lentelė. Atazanaviro farmakokinetikos parametrai [vidurkis ± SN (VK %)] papildomo III fazės farmakokinetikos tyrimo GS-US-216-0114 metu**

| <b>Atazanaviro farmakokinetikos parametrai</b> | <b>Atazanaviras + kobicistatas<sup>a</sup><br/>(n = 22)</b> | <b>Atazanaviras + ritonaviras<sup>a</sup><br/>(n = 26)</b> |
|--|---|--|
| 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> + 200 mg emtricitabino ir 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato fiksuotos dozės derinio foninis režimas

Farmakokinetinį veikimą stiprinantis kobicistato poveikis darunavirui buvo vertinamas atliekant I fazės klinikinį tyrimą GS-US-216-0115, kuriame dalyvavo 31 sveikas tiriamasis, kuriam 10 parų buvo skirta vartoti 800 mg darunaviro kartu su 150 mg kobicistato ar 100 mg ritonaviro kartą per parą. Kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, darunaviro farmakokinetikos parametrai, sustiprinus kobicistatu plg. su ritonaviru, buvo panašūs (žr. 6 lentelę).

**6 lentelė. 800 mg darunaviro, vartojamo kartą per parą kartu su 150 mg kobicistato ar 100 mg ritonaviro, farmakokinetikos parametrai [vidurkis ± SN (VK %)]**

| Darunaviro farmakokinetikos parametrai | 800 mg darunaviro + 150 mg kobicistato kartą per parą (n = 31) | 800 mg darunaviro + 100 mg ritonaviro kartą per parą (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)  |

Antivirusinis poveikis *in vitro*

Kobicistato antivirusinio poveikis veikiant ŽIV-1, HBV ar HCV nenustatyta, šis vaistinis preparatas nemažina ir nedidina ŽIV inhibitorių antivirusinio poveikio.

Klinikinė patirtis

Atsitiktinių imčių, kontroliuojamų tyrimų metu gauta duomenų apie kobicistatu sustiprinto atazanaviro antivirusinį veiksmingumą, tačiau duomenų apie kobicistatu sustiprinto darunaviro antivirusinį veiksmingumą nėra (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

*Dar negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai*

Kobicistato, vartojamo su atazanaviru, saugumas ir veiksmingumas ŽIV-1 infekuotiems pacientams buvo vertinamas atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, aktyviai kontroliuojamą III fazės tyrimą GS-US-216-0114, kuriame dalyvavo dar negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas viršijo 70 ml/min. (n = 692).

Pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo skirta kartą per parą vartoti 300 mg + 150 mg kobicistato arba 300 mg atazanaviro + 100 mg ritonaviro, kartu taikant fiksuotą foninio gydymo režimą, kurį sudarė 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato ir 200 mg emtricitabino, vartojami kaip fiksuotos dozės derinio tabletė. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo skirstomi į grupes pagal atrankos metu nustatytą ŽIV-1 RNR kiekį (≤ 100 000 kopijų/ml arba > 100 000 kopijų/ml). Virusologinis atsakas buvo vertinamas abiejose tiriamųjų grupėse ir virusologinis atsakas buvo apibrėžtas kaip neaptinkamo viruso kiekio (< 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml) užtikrinimas. Pradinio įvertinimo metu buvo žinoma, kad virusai yra jautrūs atazanavirui, emtricitabinui ir tenofoviro dizoproksilio fumaratui.

Tyrimo GS-US-216-0114 pradinės charakteristikos ir gydymo rezultatai 48 ir 144 savaitę pateikiami atitinkamai 7 ir 8 lentelėse.

**7 lentelė. Tyrime GS-US-216-0114 dalyvavusių ŽIV-1 infekuotų antiretrovirusiniais preparatais dar negydytų suaugusių pacientų demografinės ir pradinės ligos charakteristikos**

|  | Atazanaviras + kobicistatas <sup>a</sup> (n = 344) | Atazanaviras + ritonaviras <sup>a</sup> (n = 348) |
|--|--|---|
| <b>Demografinės charakteristikos</b>   |  |   |
| Vidutinis amžius, metai (min. – maks.) | 36<br>(19-62)                                      | 37<br>(19-70)                                     |
| Lytis                                  |  |   |
| Vyrai                                  | 83,4 %   | 82,5 %  |
| Moterys                                | 16,6 %   | 17,5 %  |
| Etninė grupė                           |  |   |
| Baltasis                               | 57,6 %   | 61,8 %  |
| Juodaodis arba afrikiečių kilmės       | 18,9 %   | 18,1 %  |
| Azijietis                              | 12,8 %   | 10,6 %  |
| Kita                                   | 10,8 %   | 9,5 %   |

|   | <b>Atazanaviras +<br/>kobicistatas<sup>a</sup><br/>(n = 344)</b> | <b>Atazanaviras +<br/>ritonaviras<sup>a</sup><br/>(n = 348)</b> |
|---|--|---|
| <b>Pradinio įvertinimo ligos charakteristikos</b>   |  |   |
| Pradinio ŽIV-1 RNR kiekio plazmoje mediana (intervalas) log <sub>10</sub> kopijų/ml       | 4,78<br>(3,22-6,43)  | 4,84<br>(3,21-6,44)   |
| Tiriamųjų, kurių viruso kiekis > 100 000 kopijų/ml, procentinė dalis                      | 38,4 %   | 41,1 %  |
| Pradinio CD4+ ląstelių kiekio mediana (intervalas), ląstelių/mm <sup>3</sup>              | 348<br>(1-1 075)   | 341<br>(10-1 455)   |
| Tiriamųjų, kurių CD4+ ląstelių skaičius ≤ 200 ląstelių/mm <sup>3</sup> , procentinė dalis | 17,4 %   | 16,4 %  |

<sup>a</sup> + 200 mg emtricitabino ir 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato fiksuotos dozės derinio foninis režimas

### 8 lentelė. Tyrimo GS-US-216-0114 virusologiniai atsitiktinių imčių gydymo rezultatai 48 ir 144 savaitę<sup>a</sup>

|   | <b>48 savaitė<sup>a</sup></b>                                    |   | <b>144 savaitė<sup>b</sup></b>                                   |   |
|---|--|---|--|---|
|   | <b>Atazanaviras +<br/>kobicistatas<sup>f</sup><br/>(n = 344)</b> | <b>Atazanaviras +<br/>ritonaviras<sup>f</sup><br/>(n = 348)</b> | <b>Atazanaviras +<br/>kobicistatas<sup>f</sup><br/>(n = 344)</b> | <b>Atazanaviras +<br/>ritonaviras<sup>f</sup><br/>(n = 348)</b> |
| <b>Virusologinė sėkmė</b>   |  |   |  |   |
| ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml  | 85 %   | 87 %  | 72 %   | 74 %  |
| Gydymo skirtumas  | -2,2 % (95 % CI = -7,4 %, 3,0 %)                                 |   | -2,1 % (95 % CI = -8,7 %, 4,5 %)                                 |   |
| <b>Virusologinė nesėkmė<sup>c</sup></b>   | 6 %  | 4 %   | 8 %  | 5 %   |
| <b>Nėra virusologinių duomenų 48 arba 144 savaitės laikotarpiu</b>  | 9 %  | 9 %   | 20 %   | 21 %  |
| Nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio arba mirties <sup>d</sup>                              | 6 %  | 7 %   | 11 %   | 11 %  |
| Nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl kitų priežasčių ir paskutinis esamas ŽIV-1 RNR buvo < 50 kopijų/ml <sup>e</sup> | 3 %  | 2 %   | 8 %  | 10 %  |
| Nepakanka šio laikotarpio duomenų, tačiau tiriamąjį vaistą vartoja  | 0 %  | 0 %   | < 1 %  | < 1 %   |

<sup>a</sup> 48 savaitės laikotarpis yra nuo 309-os iki 378-os dienos (imtinai).

<sup>b</sup> 144 savaitės laikotarpis yra nuo 967-os iki 1 050-os dienos (imtinai).

<sup>c</sup> Įeina tiriamieji, kuriems 48 arba 144 savaitės laikotarpiais nustatyta ≥ 50 kopijų/ml; tiriamieji, kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą dėl nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo; tiriamieji, kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinio; mirties arba nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių; ir kuriems vartojimo nutraukimo metu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml viruso vertė.

<sup>d</sup> Įeina pacientai, kurie nutraukė vaisto vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio (NR) ar mirties bet kuriuo metu nuo 1 dienos iki šio laiko, jei per nurodytą laikotarpį negauta jokių virusologinių duomenų apie gydymą.

<sup>e</sup> Įeina tiriamieji, kurie nutraukė vaisto vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinio, mirties arba nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, pvz., atšaukė sutikimą, nebėra galimybės jų stebėti.

<sup>f</sup> + 200 mg emtricitabino ir 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato fiksuotos dozės derinio foninis režimas

Atazanaviras + kobicistatas + emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio fumarato fiksuotos dozės derinys atitiko ne mažesnio veiksmingumo kriterijus užtikrinant ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, palyginti su atazanaviru + ritonaviru + emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio fumarato fiksuotos dozės deriniu.

CD4+ ląstelių skaičiaus pokytis tyrimo GS-US-216-0114 metu po 48 ir 144 savaitės pateikiami 9 lentelėje.

## 9 lentelė. CD4+ ląstelių skaičiaus pokytis tyrimo GS-US-216-0114 metu po 48 ir 144 savaitės

|  | 48 savaitė  |  | 144 savaitė   |  |
|--|---|--|---|--|
|  | Atazanaviras + kobicistatas <sup>a</sup><br>(n = 344) | Atazanaviras + ritonaviras <sup>a</sup><br>(n = 348) | Atazanaviras + kobicistatas <sup>a</sup><br>(n = 344) | Atazanaviras + ritonaviras <sup>a</sup><br>(n = 348) |
| Vidutinis CD4+ T ląstelių skaičiaus padidėjimas, palyginti su pradine verte (ląstelių/mm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup> | 213   | 219  | 310   | 332  |

<sup>a</sup> + 200 mg emtricitabino ir 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato fiksuotos dozės derinio foninis režimas

<sup>b</sup> Nėra = į analizę neįtraukta

Po 144 savaitių, atlikus tyrimo GS-US-216-0114 tiriamųjų, kurių gydymas buvo nesėkmingas, analizę, kobicistato grupėje vertinami genotipiniai duomenys iš porinių pradinių ir nesėkmingo gydymo izoliatų gauti apie visus 21 virusologinės nesėkmės atvejus. 3 iš 21 pacientų atsirado su emtricitabinu susijusi atsparumo pakaita M184V. Nė vienam tiriamajam neatsirado su tenofoviru susijusių atsparumo pakaitų K65R ar K70E arba pirminių atsparumo pakaitų, susijusių su proteazės inhibitoriais. Ritonaviro grupėje buvo genotipiniai duomenys apie visas 19 virusologinių nesėkmių. 1 iš 19 pacientų atsirado su emtricitabinu susijusi atsparumo pakaita M184V be su tenofoviru susijusios atsparumo pakaitos arba pirminių atsparumo pakaitų, susijusių su proteazės inhibitoriais.

### Vaikų populiacija

Kobicistato, vartojamo su atazanaviru arba darunaviru, saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atliekant atvirąjį 2-3 fazės tyrimą GS-US-216-0128, kuriame dalyvavo 21 ŽIV-1 užsikrėtęs nuo 12 iki < 18 metų vaikas, kuriam pasireiškė virusų slopinimas, o apskaičiuotas kreatinino klirensas tyrimo pradžioje siekė  $\geq 90$  ml/min. Pacientai vartojo po 150 mg kobicistato kartą per parą, kartu skiriant po 300 mg atazanaviro kartą per parą (n = 14) arba po 800 mg darunaviro kartą per parą (n = 7) ir abiem atvejais bazinę dozavimo schemą papildant dviem NATI.

Pacientų amžiaus vidurkis buvo 14 metų (nuo 12 iki 17); 62 % buvo vyriškos lyties; 38 % buvo azijiečiai, 33 % – baltaodžiai ir 19 % – juodaodžiai. Tyrimo pradžioje 20 iš 21 tiriamojo kraujo plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo < 50 kopijų/ml, o 1 tiriamojo kraujo plazmoje buvo nustatyta ŽIV-1 RNR = 50 kopijų/ml.

Pacientų, gydytų kobicistatu kartu su atazanaviru, tyrimo pradžioje CD4+ ląstelių skaičiaus ir CD4+% mediana buvo atitinkamai 770 ląstelių/mm<sup>3</sup> (nuo 486 iki 1765) ir 33 % (nuo 23 % iki 45 %). 48 savaitę 93 % (13 iš 14) pacientų ŽIV-1 RNR išliko < 50 kopijų/ml, o CD4+ ląstelių skaičiaus ir CD4+% medianos pokytis nuo tyrimo pradžios buvo atitinkamai -60 ląstelių/mm<sup>3</sup> ir -0,3 %. Pacientų, gydytų kobicistatu kartu su darunaviru, CD4+ ląstelių skaičiaus ir CD4+% mediana tyrimo pradžioje buvo atitinkamai 1117 ląstelių/mm<sup>3</sup> (nuo 658 iki 2416) ir 45 % (nuo 28 % iki 56 %). 48 savaitę 86 % (6 iš 7) pacientų ŽIV-1 RNR išliko < 50 kopijų/ml (1 tiriamojo duomenų trūksta), o CD4+ ląstelių skaičiaus ir CD4+% medianos pokytis nuo tyrimo pradžios buvo atitinkamai -342 ląstelės/mm<sup>3</sup> ir -6 %. Iš viso 3 iš 21 paciento buvo atrinkti atsparumo analizei: 1 pacientui nenustatyta jokio atsparumo proteazei arba atvirkštinei transkriptazei, o 2 pacientų duomenų trūko dėl nesėkmingo tyrimo.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti kobicistato tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ŽIV-1 infekcijai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija

ŽIV-1 infekuotiems tiriamiesiems išgėrus kobicistato su maistu, didžiausia kobicistato koncentracija plazmoje nustatyta praėjus 4 valandoms po dozės vartojimo. ŽIV-1 infekuotiems tiriamiesiems (n = 68) vartojant kartotines kobicistato dozes, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, kobicistato vidutinė  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  ir  $C_{trough}$  (vidurkis  $\pm$  SN) buvo atitinkamai  $1,2 \pm 0,3$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $10,9 \pm 3,8$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  ir  $0,07 \pm 0,07$   $\mu\text{g/ml}$ .

Maisto poveikio tyrimo su Tybost neatlikta. Klinikinių tyrimų metu kobicistatas buvo vartojamas kartu su atazanaviru ar darunaviru pavalgis, vadovaujantis šių vaistinių preparatų Preparato charakteristikų santrauka. Tybost rekomenduojama vartoti su maistu.

### Pasiskirstymas

97-98 % kobicistato prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų, vidutinis vaisto koncentracijos plazmoje ir kraujyje koeficientas buvo 2.

### Biotransformacija

Kobicistatas metabolizuojamas CYP3A (daugiausiai) ir (arba) CYP2D6 (mažiausiai) sąlygojamos oksidacijos būdu ir nėra gliukuronizuojamas. Išgėrus [ $^{14}\text{C}$ ]kobicistato, 99 % cirkuliuojančio radioaktyvumo plazmoje reprezentavo nepakitęs kobicistatas. Šlapime ir išmatose aptikti nedideli metabolitų kiekiai, jie neprisidėjo prie kobicistato slopinamojo poveikio CYP3A atžvilgiu.

### Eliminacija

Išgėrus [ $^{14}\text{C}$ ]kobicistato, atitinkamai 86 % ir 8,2 % dozės buvo pašalinta su išmatomis ir šlapimu. Išgėrus Tybost, kobicistato vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas plazmoje trunka maždaug 3-4 valandas.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Kobicistato ekspozicija yra netiesinė ir daugiau nei proporcinga dozei intervale nuo 50 mg iki 400 mg, ir atitinka veikimo mechanizmu paremtą CYP3A inhibitoriaus ekspoziciją.

### Senyvi pacientai

Kobicistato farmakokinetika senyviems (65 metų ir vyresniems) žmonėms iki galo nenustatyta.

### Lytis

Kliniškai reikšmingų kobicistato farmakokinetikos skirtumų dėl lyties nenustatyta.

### Etninė grupė

Kliniškai reikšmingų kobicistato farmakokinetikos skirtumų dėl etninės grupės nenustatyta.

### Vaikų populiacija

Nuo 12 iki < 18 metų vaikams, kurie tyrimo GS-US-216-0128 metu vartojo kobicistatu sustiprintą atazanavirą (n = 14) arba darunavirą (n = 7), atazanaviro ir kobicistato ekspozicija ( $AUC_{tau}$ ,  $C_{max}$  ir  $C_{trough}$ ) buvo didesnė (nuo 24 % iki 180 %) nei suaugusiesiems; vis dėlto šis padidėjimas nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu, nes vaikams ir suaugusiesiems nustatytos panašios saugumo savybės. Vaikams nustatytas darunaviro  $C_{trough}$  vidurkis buvo mažesnis (61 %) nei suaugusiesiems, bet, atsižvelgiant į ekspozicijos ir klinikinio atsako santykį, tai nebuvo laikoma kliniškai reikšmingu

skirtumu. Kobicistato farmakokinetika tiriamiesiems vaikams, kurių amžius < 12 metų arba kūno svoris < 35 kg, neiširta.

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

Buvo atliktas kobicistato farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo ŽIV-1 neinfekuoti tiriamieji, sergantys sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (mažesnis kaip 30 ml/min. apskaičiuotasis kreatinino klirensas). Reikšmingų kobicistato farmakokinetikos skirtumų tarp tiriamųjų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, ir sveikų tiriamųjų nenustatyta; tai atitiko mažą kobicistato inkstų klirensą.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Kobicistatas daugiausia metabolizuojamas ir pašalinamas per kepenis. Buvo atliktas kobicistato farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo ŽIV-1 neinfekuoti tiriamieji, sergantys vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (B klasės pagal *Child-Pugh*). Kliniškai reikšmingų kobicistato farmakokinetikos skirtumų tarp tiriamųjų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, ir sveikų tiriamųjų nenustatyta. Nesunki ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams kobicistato dozės koreguoti nereikia. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės pagal *Child-Pugh*) įtaka kobicistato farmakokinetikai neiširta.

#### Pacientai, taip pat infekuoti hepatito B ir (arba) hepatito C virusu

Pacientams, kurie yra taip pat infekuoti hepatito B ir (arba) hepatito C virusu, kobicistato farmakokinetika iki galo nenustatyta.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Iprastų kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo bei toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Toksinio poveikio žiurkių ir triušių vystymuisi tyrimai teratogeninio poveikio neparodė. Žiurkių vaisiaus stuburo ir krūtinės segmento kaulėjimo pokyčiai nustatyti duodant dozę, sukėlusią reikšmingą toksinį poveikį patelei.

*Ex vivo* triušių tyrimai ir *in vivo* šunų tyrimai rodo, kad kobicistatas neturėtų ilginti QT ir gali šiek tiek pailginti PR intervalą bei susilpninti kairiojo skilvelio funkciją, esant mažiausiai 10 kartų ekspoziciją žmogui viršijančioms koncentracijoms, duodant rekomenduojamą 150 mg paros dozę.

Ilgalaikiai su žiurkėmis atlikti kobicistato kancerogeniškumo tyrimai parodė šiai rūšiai būdingą galimą navikų atsiradimą; žmonėms šis poveikis laikomas nereikšmingu. Ilgalaikiai su pelėmis atlikti kancerogeniškumo tyrimai galimo kancerogeniškumo neparodė.

Veiklioji medžiaga kobicistatas yra aplinkoje išliekanti medžiaga.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Silicio dioksidas (E551)  
Kroskarmelozės natrio druska  
Magnio stearatas  
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

## Plėvelė

Saulėlydžio geltonojo FCF (E110)  
Makrogolis 3350 (E1521)  
Polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas) (E1203)  
Talkas (E553b)  
Titano dioksidas (E171)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių ir silikagelio sausiklis.

Tiekiamos pakuotės yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių arba 3 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2013 m. rugsėjo 19 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. liepos 26 d.



## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tybost 150 mg plėvele dengtos tabletės  
kobicistatas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg kobicistato.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110), žr. pakuotės lapelį.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių  
90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/872/001 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/13/872/002 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tybost [tik ant išorinės pakuotės]

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik ant išorinės pakuotės]

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC {numeris}  
SN {numeris}  
NN {numeris}  
[Tik ant išorinės pakuotės]

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Tybost 150 mg plėvele dengtos tabletės kobicistatas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tybost ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tybost
3. Kaip vartoti Tybost
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tybost
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Tybost ir kam jis vartojamas

Tybost sudėtyje yra veikliosios medžiagos kobicistato.

Tybost vartojamas gydant nuo žmogaus imunodeficito viruso 1 (ŽIV-1) – viruso, sukeliančio įgytą imunodeficito sindromą (angl. *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS), infekcijos. Šis vaistas skiriamas ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams:

- sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg (kartu vartojant 300 mg atazanaviro), arba
- sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg (kartu vartojant 800 mg darunaviro).

Tybost veikia kaip **atazanaviro ar darunaviro** (abu yra proteazės inhibitoriai) sustiprintojas, kad pagerintų jų poveikį (žr. šio lapelio 3 skyrių).

**Tybost tiesiogiai ŽIV negydo, tačiau didina atazanaviro ir darunaviro kiekį kraujyje.** Vaistas lėtina atazanaviro ir darunaviro skilimą, todėl jie ilgiau išlieka organizme.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Tybost

##### Tybost vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija kobicistatui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos šio lapelio 6 skyriuje).
- **Jeigu geriate vaistų, kurių sudėtyje yra bet kurio iš šių:**
  - **alfuzozino**, vartojamo padidėjusiai prostatos liaukai gydyti;
  - **amjodarono, chinidino**, vartojamų nereguliariam širdies ritmui gydyti;
  - **dabigatrano**, vartojamo kraujo krešulių susidarymui išvengti ir jiems gydyti;
  - **karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino**, vartojamų traukuliams išvengti;
  - **rifampicino**, vartojamo tuberkuliozei bei kitoms infekcijoms išvengti ir gydyti;
  - **dihidroergotamino, ergometrino, ergotamino**, vartojamų migreniniam galvos skausmui gydyti;

- **jonazolės** (*Hypericum perforatum*) augalinio vaisto, vartojamo depresijai ir nerimui gydyti;
- **lovastatino, simvastatino**, vartojamų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti;
- **pimozido, lurazidono**, vartojamų nenormalioms mintims ar jausmams gydyti;
- **sildenafilio**, vartojamo arterinei plaučių hipertenzijai, t. y. plaučių ligai, sunkinančiai kvėpavimą, gydyti;
- **triazolamo**, geriamojo **midazolamo**, vartojamų miegui pagerinti ir (arba) nerimui malšinti.

→ Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, Tybost nevirtokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kol vartojate Tybost, gydytojas turi toliau Jus prižiūrėti.

### Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Tybost:

- **jeigu vartojate kitą proteazės inhibitorių.** Tybost, vartojamo su atazanaviru ar darunaviru, negalima vartoti kartu su kitu antivirusiniu vaistu, kurį reikia stiprinti;
- **jeigu sergate arba sirgote inkstų liga arba tyrimai parodė inkstų sutrikimus, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.** Gydytojas gerai apsvarstys, ar reikia Jus gydyti Tybost;
- **jeigu sergate arba sirgote sunkia kepenų liga arba tyrimai parodė kepenų sutrikimus, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.** Gydytojas gerai apsvarstys, ar reikia Jus gydyti Tybost.

→ Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Tybost.

### Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto vaikams, jaunesniems kaip 12 metų arba sveriantiems mažiau kaip 35 kg (arba 40 kg), kaip paaiškinta šio lapelio 3 skyriuje. Tybost vartojimas vaikams, jaunesniems kaip 12 metų arba sveriantiems mažiau kaip 35 kg, dar neištirtas.

### Kiti vaistai ir Tybost

**Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.** Tybost gali sąveikauti su kitomis medžiagomis. Todėl gali pakisti Tybost ar kitų vaistų kiekis kraujyje. Dėl to Jūsų vartojami vaistai gali nebeveikti tinkamai arba gali pasunkėti šalutinis poveikis. Kai kuriais atvejais gydytojui gali reikėti pakoreguoti Jūsų vartojamą dozę arba patikrinti vaisto kiekį kraujyje.

### Kai kurių vaistų niekada negalima vartoti kartu su Tybost.

Jie išvardyti pirmiau po antrašte „Tybost vartoti negalima - jeigu geriate vaistų, kurių sudėtyje yra bet kurio iš šių“.

### Vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti:

Tybost negalima vartoti su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra:

- **ritonaviro,**
- **kobicistato.**

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate:

- **kitą proteazės inhibitorių,**
- **efavirenzo,**
- **etravirino,**

- **nevirapino,**
- **maraviroko.**

→ Jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų nuo ŽIV, **pasakykite gydytojui.**

#### Kitų tipų vaistai:

- **ketokonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas, pozakonazolas ir flukonazolas** – vaistai, vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti;
- **klaritromicinas ir rifabutinas** – vaistai, vartojami bakterinėms infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti;
- **dasatinibas, nilotinibas, vinblastinas ir vinkristinas** – vaistai, vartojami vėžiui gydyti;
- **kortikosteroidai**, įskaitant **betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną**. Šie vaistai vartojami alergijų, astmos, uždegiminių žarnų ligų, uždegiminių odos, akių, sąnarių bei raumenų ir kitų uždegiminių ligų gydymui. Šie vaistai paprastai vartojami per burną, įkvepiami, suleidžiami arba vartojami ant odos ar į akį. Jeigu negali būti taikomos alternatyvos, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireikš kortikosteroidų šalutinis poveikis;
- **metforminas** – vaistas, vartojamas 2 tipo diabetui gydyti;
- **geriamieji ar implantuojamieji hormoniniai kontraceptikai**, vartojami nėštumui išvengti;
- **amlodipinas, digoksinas, diltiazemas, dizopiramidas, felodipinas, flekainidas, lidokainas, metoprololis, meksiletinas, nikardipinas, nifedipinas, propafenonas, timololis ir verapamilis** – vaistai, vartojami širdies sutrikimams gydyti;
- **bozentanas** – vaistas, vartojamas arterinei plaučių hipertenzijai gydyti;
- **apiksabanas, edoksabanas, rivaroksabanas ir varfarinas** – vaistai, vartojami kraujo krešulių susidarymui išvengti ir jiems gydyti;
- **salmeterolis**, vartojamas astmai gydyti;
- **atorvastatinas, fluvastatinas, pitavastatinas, pravastatinas ir rozuvastatinas** – vaistai, vartojami cholesterolio kiekiui mažinti;
- **sildenafilis ir vardenafilis** – vaistai, vartojami impotencijai gydyti, bei **tadalafilis** – vaistas, vartojamas impotencijai ir plaučių hipertenzijai gydyti;
- **trazodonas** – vaistas, vartojamas depresijai gydyti;
- **ciklosporinas, sirolimuzas ir takrolimuzas** – vaistai, vartojami organizmo imuniniam atsakui kontroliuoti po transplantacijos;
- **buspironas, klorazepatas, diazepamas, estazolamas, flurazepamas, perfenazinas, risperidonas, tioridazinas, zolpidemas** – vaistai, vartojami nervų sistemos sutrikimams gydyti;
- **kolchicinas** – vaistas, vartojamas podagrai gydyti;
- **klopidogrelis** – vaistas, vartojamas sumažinti kraujo krešulių riziką.

→ Jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, **pasakykite gydytojui.**

→ Jeigu vartojate šiuos arba bet kuriuos kitus vaistus, **pasakykite gydytojui.** Nenutraukite gydymo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

#### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- **Jei esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, nedelsdama pasakykite gydytojui.** Nėščioms moterims negalima vartoti Tybost su atazanaviru arba darunaviru. Nėštumo metu šių vaistų kiekis kraujyje gali sumažėti, dėl to jie gali nustoti tinkamai veikti.
- **Nežindykite gydymo Tybost metu.** Nežinoma, ar veiklioji šio vaisto medžiaga gali išsiskirti į motinos pieną.

- Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.
- Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite **kuo greičiau pasitarti su gydytoju**.

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kurie pacientai pranešė, kad jiems svaigo galva vartojant Tybost kartu su atazanaviru arba darunaviru. Jeigu vartodami Tybost jaučiate panašų poveikį, nevairuokite, nenaudokite jokių įrankių ir nevaldykite mechanizmų.

### Tybost sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110)

**Jeigu Jums yra alergija saulėlydžio geltonajam FCF (E110), pasakykite gydytojui.** Tybost sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF, kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

### Tybost sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## 3. Kaip vartoti Tybost

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Rekomenduojama dozė suaugusiems:

- **Po vieną tabletę per parą per burną, su maistu.** Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar skaldyti.
- **Tybost reikia vartoti kartu su atazanaviru (300 mg) ar darunaviru (800 mg).**

### Rekomenduojama dozė nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams:

- **Po vieną tabletę per parą per burną, su maistu.** Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar skaldyti.
- Jei Tybost vartojamas kartu su **atazanaviru (300 mg)**, paaugliai **turi sverti ne mažiau kaip 35 kg.**
- Jei Tybost vartojamas kartu su **darunaviru (800 mg)**, paaugliai **turi sverti ne mažiau kaip 40 kg.**

**Visada vartokite gydytojo rekomenduojamą vaisto dozę.** Taip bus užtikrinamas visiškas vaisto veiksmingumas. Nekeiskite dozės, nebent taip paskyrė gydytojas.

### Ką daryti pavartojus per didelę Tybost dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte didesnę už rekomenduojamą Tybost dozę, Jums gali padidėti šio vaisto šalutinio poveikio pasireiškimo rizika (žr. šio lapelio 4 skyrių).

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūs vartojote.

### Pamiršus pavartoti Tybost

Svarbu nepraleisti nė vienos Tybost dozės.

Jeigu praleidote dozę ir tai pastebėjote:

- **praėjus ne daugiau kaip 12 valandų** nuo įprasto Tybost vartojimo laiko, išgerkite tablečių kiek galima greičiau. Visada gerkite tablečių su maistu. Kitą vaisto dozę vartokite įprastu metu, kartu su atazanaviru ar darunaviru.
- **praėjus 12 arba daugiau valandų** nuo įprasto Tybost vartojimo laiko, praleistos dozės nevertokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę su maistu, įprastu laiku.

### **Nustojus vartoti Tybost**

**Nenustokite vartoti Tybost prieš tai nepasitarę su gydytoju.** Nustojus vartoti Tybost ir atazanavirą ar darunavirą, gali sumažėti gydytojo skirto būsimo gydymo sėkmė.

**Visada turėkite pakankamą Tybost kiekį, kad nesibaigtų atsargos.** Kai lieka nedaug Tybost, įsigykite daugiau iš gydytojo arba vaistininko.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gydant ŽIV infekciją, ne visada įmanoma atskirti, ar nepageidaujamą poveikį sukelia Tybost, kiti Jūsų tuo pat metu vartojami vaistai, ar pati ŽIV liga. Vartojant Tybost kartu su atazanaviru, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

### **Labai dažnas šalutinis poveikis**

*(gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):*

- pykinimas;
- odos ir (arba) akių pageltimas (*gelta*).

### **Dažnas šalutinis poveikis**

*(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):*

- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (*hiperglikemija*);
- padidėjęs apetitas, pakitęs skonio pojūtis, džiūstanti burna;
- galvos skausmas, galvos svaigimas;
- vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimai, sukeliantys skausmą pavalgius (*dispepsija*), išsipūtimo jausmas, pilvo pūtimas (*dujų susikaupimas*);
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (*hiperbilirubinemija*);
- išbėrimas;
- sutrikęs miegas, nenormalūs sapnai, mieguistumas, nuovargis.

### **Nedažnas šalutinis poveikis**

*(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):*

- kraujas šlapime (*hematurija*);
- baltymai šlapime (*proteinurija*);
- prislėgta nuotaika;
- niežėjimas;
- skaudantys raumenys, silpnumas;
- inkstų akmenys;
- karščiavimas;
- miego sutrikimas.

## **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

**Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.** Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

Daugiau informacijos apie atazanaviro ar darunaviro šalutinį poveikį žr. šių vaistų pakuotės lapeliuose.

## **5. Kaip laikyti Tybost**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po "Tinka iki" nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Tybost sudėtis**

**Veiklioji medžiaga yra** kobicistatas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg kobicistato.

### **Pagalbinės medžiagos yra**

#### *Tabletės šerdis*

Kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė (E460), silicio dioksidas (E551).

#### *Plėvelė*

Saulėlydžio geltonojo FCF (E110), makrogolis 3350 (E1521), polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas) (E1203), talkas (E553b), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172) (žr. šio lapelio 2 skyrių).

### **Tybost išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Tybost plėvele dengtos tabletės yra oranžinės, apvalios, abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje paviršius yra lygus.

Tybost tiekiamas buteliukuose po 30 tablečių (su silikagelio sausiklio paketėliu ar dėžute, kurią reikia laikyti buteliuke, kad apsaugotų tabletes). Silikagelio sausiklis yra atskirame paketėlyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių ir 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių buteliukuose. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

**Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.