

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tybost 150 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg kobicistata (*cobicistatum*).

### Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 59 mikrogramus saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laku (E110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Oranža, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete; tās diametrs ir 10,3 mm, ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un gludu otru pusi.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tybost ir paredzēts lietošanai kā atazanavīra 300 mg vienreizējas devas un darunavīra 800 mg vienreizējas devas, kas ietilpst pretretrovīrusu terapijas kombinācijā, farmakokinētisks pastiprinātājs pieaugušajiem ar cilvēka imūndeficīta vīrusu-1 (HIV- 1) un 12 gadus veciem un vecākiem jauniešiem:

- kuri sver vismaz 35 kg, lietojot kombinācijā ar atazanavīru;
- kuri sver vismaz 40 kg, lietojot kombinācijā ar darunavīru.

Skatīt 4.2., 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

#### Devas

Tybost tiek izmantots kombinācijā ar atazanavīru vai darunavīru, tādēļ jāskata atazanavīra vai darunavīra zāļu aprakstu.

Tybost jālieto vienu reizi dienā, perorāli, kopā ar uzturu.

Tybost un vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora atazanavīra vai darunavīra devas ir norādītas 1. un 2. tabulā.

### 1. tabula. Devu shēma pieaugušajiem

Tybost deva	HIV-1 proteāzes inhibitora deva
150 mg vienreiz dienā	Atazanavīrs 300 mg vienu reizi dienā
	Darunavīrs 800 mg vienu reizi dienā

## 2. tabula. Devu shēma 12 gadus veciem un vecākiem jauniešiem, kuri sver $\geq 35$ kg

Ķermeņa masa (kg)	Tybost deva	HIV-1 proteāzes inhibitora deva
$\geq 40$	150 mg vienu reizi dienā	Atazanavīrs 300 mg vienu reizi dienā
		Darunavīrs 800 mg vienu reizi dienā
No 35 līdz < 40	150 mg vienu reizi dienā	Atazanavīrs 300 mg vienu reizi dienā

Ja pacients izlaidis Tybost devas lietošanu 12 stundu laikā kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam jālieto Tybost deva, cik ātri vien iespējams kopā ar uzturu, un tad jāatsāk nākamo devu lietošana kopā ar atazanavīru vai darunavīru atbilstoši parastajam plānam. Ja pacients izlaidis Tybost devas lietošanu un ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas, pacientam deva ir jāizlaiž un jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Nav pieejami dati, balstoties uz kuriem varētu sniegt ieteikumus par devām pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Nav nepieciešama kobicistata devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Kobicistata lietošana nav pētīta pacientiem, kuriem veic dialīzi, un tādēļ šiem pacientiem ieteikumus nevar sniegt.

Ir pierādīts, ka kobicistats samazina aprēķināto kreatinīna klīrensu, inhibējot kreatinīna tubulāro sekrēciju. Kobicistata lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks nekā 70 ml/min, vienlaicīgi lietojot līdzekļus (piemēram, emtricitabīnu, lamivudīnu, tenofovīra disoproksilu vai adefovīru), kuriem nepieciešama devas pielāgošana, pamatojoties uz kreatinīna klīrensu. Skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Nav nepieciešama kobicistata devas pielāgošana pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidējiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Kobicistata lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Tādēļ šiem pacientiem Tybost lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Kobicistata drošums un efektivitāte, lietojot kopā ar atazanavīru bērniem vecumā no 0 līdz 12 gadiem vai bērniem ar svaru, kas mazāks par 35 kg, nav pierādīta. Kobicistata drošums un efektivitāte, lietojot kopā ar darunavīru bērniem vecumā no 0 līdz 12 gadiem vai bērniem ar svaru, kas mazāks par 40 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### *Grūtniecība*

Ārstēšana ar kobicistatu un atazanavīru vai darunavīru grūtniecības laikā izraisa atazanavīra vai darunavīra iedarbības samazināšanos. Tāpēc terapiju ar kobicistatu un atazanavīru vai darunavīru nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā, un sievietēm, kurām kobicistata un atazanavīra vai darunavīra terapijas laikā iestājas grūtniecība, ir jāpāriet uz alternatīvu terapijas shēmu (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu). Darunavīra/ritonavīra lietošanu var uzskatīt par alternatīvu terapijas shēmu.

### Lietošanas veids

Tybost tabletes jālieto vienu reizi dienā, perorāli, kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Apvalkoto tableti nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt.

### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Kontrindicēta vienlaicīga lietošana ar zālēm, kuru klīrenss ir galvenokārt atkarīgs no CYP3A metabolisma un kuru koncentrācijas paaugstināšanās plazmā ir saistīta ar nopietnām un/vai dzīvībai bīstamām nevēlamām blakusparādībām. Tāpēc Tybost nedrīkst lietot vienlaicīgi ar šādām, bet ne tikai, zālēm (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu):

- alfa 1-adrenoreceptoru antagonisti: alfuzosīns;
- antiaritmiskie līdzekļi: amiodarons, hinidīns;
- melno rudzu graudu alkaloidu atvasinājumi: dihidroergotamīns, ergometrīns, ergotamīns;
- HMG Co-A reduktāzes inhibitori: lovastatīns, simvastatīns;
- neiroleptiskie/antipsihotiskie līdzekļi: pimozīds, lurazidons;
- PDE-5 inhibitori: sildenafilis pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai;
- nomierinošie/miega līdzekļi: perorāli lietots midazolāms, triazolāms.

Kontrindicēta vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A induktori, jo iespējams terapeitiskās iedarbības zudums. Tāpēc Tybost nedrīkst lietot vienlaicīgi ar šādām, bet ne tikai, zālēm (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu):

- pretkrampju līdzekļi: karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns;
- antimikobakteriāli līdzekļi: rifampicīns;
- augu izcelsmes zāles: asinszāle (*hypericum perforatum*).

Vienlaicīga lietošana ar dabīgatrāna eteksilātu, P-glikoproteīna (P-gp) substrātu, ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Kobicistats ir uz mehānismu balstīts spēcīgs CYP3A inhibitors un CYP3A substrāts.

Kobicistatu lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas metabolizējas ar CYP3A starpniecību (tostarp atazanavīrs un darunavīrs), ir novērotas paaugstinātas šo zāļu koncentrācijas plazmā. Vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācijas palielināšanās plazmā var pastiprināt vai paātrināt to terapeitisko iedarbību vai blakusparādības. Palielinātas zāļu, kas metabolizējas ar CYP3A, koncentrācijas plazmā potenciāli var izraisīt nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kobicistata vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas inducē CYP3A, ir kontrindicēta vai nav ieteicama (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu), jo samazināta kobicistata koncentrācija plazmā var nebūt pietiekama, lai sasniegtu adekvātu atazanavīra vai darunavīra farmakoloģiskās iedarbības pastiprinājumu.

Kobicistata vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas inhibē CYP3A, var samazināt kobicistata klīrensu, izraisot palielinātas kobicistata koncentrācijas plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kobicistats ir vājš CYP2D6 inhibitors, un tā metabolizēšanās nelielā apjomā norit ar CYP2D6 starpniecību. Vienlaicīga lietošana ar kobicistatu var palielināt koncentrāciju plazmā zālēm, kuras metabolizē CYP2D6 (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Kobicistats inhibē transportierus P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 un OATP1B3. Kobicistata lietošana pacientiem vienlaicīgi ar zālēm, kas ir šo transportieru substrāti, var izraisīt šo zāļu koncentrācijas palielināšanos plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Preteji ritonavīram kobicistats nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai UGT1A1 induktors. Mainot farmakoloģiskās iedarbības pastiprinātāju no ritonavīra uz kobicistatu, pirmajās divās kobicistata terapijas nedēļās jāievēro piesardzība, it īpaši, ja ritonavīra kā farmakoloģiskās iedarbības pastiprinātāja izmantošanas laikā jebkādu vienlaicīgi lietoto zāļu deva ir tikusi titrēta vai pielāgota (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *Kontracepcijas prasības*

Pēc vienlaicīgas drospirenona/etinilestradiola un darunavīra/kobicistata lietošanas samazinās etinilestradiola koncentrācija plazmā. Vienlaicīgi lietojot darunavīru/kobicistatu ar kontracepcijas līdzekļiem uz estrogēnu bāzes, ieteicams izmantot alternatīvu vai papildu kontracepcijas metodi.

Pēc vienlaicīgas drospirenona/etinilestradiola un atazanavīra/kobicistata vai darunavīra/kobicistata lietošanas palielinās drospirenona koncentrācija plazmā. Ja drospirenonu/etinilestradiolu lieto vienlaicīgi ar atazanavīru/kobicistatu vai darunavīru/kobicistatu, iespējamās hiperkaliēmijas dēļ ieteicama klīniskā uzraudzība.

Nav pieejami dati, lai sniegtu ieteikumus par atazanavīra/kobicistata vai darunavīra/kobicistata lietošanu kopā ar citiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem. Jāapsver alternatīvas kontracepcijas metodes lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *Vienlaicīga Tybost un pretretrovīrusu zāļu lietošana*

Tybost jālieto vienlaicīgi vai nu ar 300 mg atazanavīra vienreiz dienā, vai ar 800 mg darunavīra vienreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Kobicistata lietošanas kopā vai nu ar atazanavīru, vai darunavīru drošums un efektivitāte, lietojot citā devu shēmā, nav apstiprināti. Randomizētu kontrolētu pētījumu dati par pretvīrusu iedarbību ir pieejami ar kobicistatu pastiprinātam atazanavīram, bet nav datu par darunavīru, kas pastiprināts ar kobicistatu (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Tybost nedrīkst lietot kā farmakokinētisko pastiprinātāju citiem HIV-1 proteāzes inhibitoriem vai citām pretretrovīrusu zālēm, kurām nepieciešama iedarbības pastiprināšana, jo ieteikumi par devām, lietojot vienlaicīgi, nav noteikti, un tas var izraisīt nepietiekamu pretretrovīrusu zāļu līmeni plazmā, izraisot terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kobicistatu vienlaicīgi lietojot ar atazanavīru vai darunavīru, nedrīkst lietot citus pretretrovīrusu līdzekļus, kuriem nepieciešama farmakoloģiskās iedarbības pastiprināšana ar vienlaicīgu CYP3A4 inhibitora lietošanu (proti, citu proteāzes inhibitoru), lai sasniegtu vajadzīgo terapeitisko koncentrāciju plazmā. Ieteikumi par devām šādās kombinācijās nav noteikti un vienlaicīga zāļu lietošana var samazināt atazanavīra, darunavīra un/vai citu pretretrovīrusu līdzekļu, kuriem ir nepieciešama farmakoloģiskās iedarbības pastiprināšana, koncentrāciju plazmā, izraisot pretvīrusu aktivitātes zudumu un rezistences attīstību.

Tybost nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas satur kobicistatu, vai ar ritonavīru, jo kobicistatam un ritonavīram ir līdzīga iedarbība uz CYP3A.

#### Iedarbība uz aprēķinātā kreatinīna klīrensu

Ir pierādīts, ka kobicistats samazina aprēķināto kreatinīna klīrensu, inhibējot kreatinīna tubulāro sekrēciju. Šī iedarbība uz seruma kreatinīnu, kas izraisa aprēķināto kreatinīna klīrensa samazinājumu, ir jāņem vērā, ja kobicistats tiek lietots pacientiem, kuriem aprēķinātais kreatinīna klīrenss tiek izmantots, lai noteiktu to klīniskās ārstēšanas aspektus, tostarp vienlaicīgi lietoto zāļu devas pielāgošanu.

Tybost lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks nekā 70 ml/min, ja vienam vai vairākiem vienlaicīgi lietotajiem līdzekļiem (piemēram, emtricitabīnam, lamivudīnam, tenofovīra disoproksilam vai adefovīram) ir nepieciešama devas pielāgošana, pamatojoties uz kreatinīna klīrensu. Skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu.

Šobrīd nav pietiekamu datu, lai noteiktu, vai tenofovīra disoproksila un kobicistata vienlaicīga lietošana ir saistīta ar lielāku nieru blakusparādību risku, salīdzinot ar shēmām, kurās tenofovīra disoproksils tiek lietots bez kobicistata.

### Aknu slimība

Kobicistata lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Tādēļ šiem pacientiem Tybost lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Grūtniecība

Ir pierādīts, ka ārstēšana ar kobicistatu un atazanavīru vai darunavīru grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī izraisa atazanavīra vai darunavīra iedarbības samazināšanos, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu. Kobicistata līmenis samazinās un tā pastiprinošā iedarbība var nebūt pietiekoša. Atazanavīra vai darunavīra iedarbības būtiska samazināšanās var izraisīt viroloģisku neveiksmi un paaugstinātu HIV infekcijas pārnesšanas risku no mātes bērnam. Tāpēc terapiju ar kobicistatu un atazanavīru vai darunavīru nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā, un sievietēm, kurām kobicistata un atazanavīra vai darunavīra terapijas laikā iestājas grūtniecība, ir jāpāriet uz alternatīvu terapijas shēmu (skatīt 4.2. un 4.6. apakšpunktu). Darunavīru, ko lieto kopā ar mazu ritonavīra devu, var uzskatīt par alternatīvu terapijas shēmu.

### Palīgvielas

Tybost satur azo grupas krāsvielu saulrieta dzelteno FCF (E110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Kobicistats ir spēcīgs, uz mehānismu balstīts CYP3A inhibitors un CYP3A substrāts. Kobicistatu lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas metabolizējas ar CYP3A starpniecību (tostarp atazanavīrs un darunavīrs), ir novērotas paaugstinātas šo zāļu koncentrācijas plazmā.

Kobicistats ir vājš CYP2D6 inhibitors, un tā metabolizēšanās nelielā apjomā norit ar CYP2D6 starpniecību. Vienlaicīga lietošana ar kobicistatu var palielināt koncentrāciju plazmā zālēm, kuras metabolizē CYP2D6 (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Kobicistats inhibē transportierus P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 un OATP1B3. Vienlaicīga Tybost lietošana ar zālēm, kas ir šo transportieru substrāti, var izraisīt šo zāļu koncentrācijas palielināšanos plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav sagaidāms, ka kobicistats inhibēs CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 vai CYP2C19.

Nav sagaidāms, ka kobicistats inducētu CYP3A4 vai P-gp (MDR1).

Pretēji ritonavīram kobicistats nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai UGT1A1 induktors. Mainot farmakoloģiskās iedarbības pastiprinātāju no ritonavīra uz kobicistatu, pirmajās divās Tybost terapijas nedēļās jāievēro piesardzība, it īpaši, ja ritonavīra kā farmakoloģiskās iedarbības pastiprinātāja izmantošanas laikā jebkādu vienlaicīgi lietoto zāļu devu ir tikusi titrēta vai pielāgota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Vienlaicīga lietošana kontrindicēta

Zāles, kas tiek plaši metabolizētas ar CYP3A starpniecību un kurām ir augsts pirmā loka metabolisms, ir visjutīgākās pret būtisku iedarbības palielināšanos, vienlaicīgi lietojot ar kobicistatu. Kobicistata vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta ar tādām zālēm kā dihidroergotamīns, ergotamīns, ergometrīns, midazolāms (lietots perorāli), triazolāms, amiodarons, hinidīns, pimozijs, lurazidons, alfuzosīns, simvastatīns, lovastatīns un sildenafilis; šo zāļu klīrenss ir galvenokārt atkarīgs no CYP3A un to

paaugstināta koncentrācija plazmā tiek saistīta ar nopietnām un/vai dzīvībai bīstamām reakcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kobicistata vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A induktori (piemēram, asinszāle (*hypericum perforatum*), rifampicīns, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns), var samazināt kobicistata un tādējādi arī pastiprināmā atazanavīra vai darunavīra koncentrāciju plazmā, izraisot terapeitiskās iedarbības zudumu un iespējamu rezistences attīstību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Kobicistata vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir vidēji vai vāji CYP3A induktori, var samazināt kobicistata un tādējādi arī pastiprināmā atazanavīra vai darunavīra koncentrāciju plazmā, izraisot terapeitiskās iedarbības zudumu un iespējamu rezistences attīstību. Uzskaitītas dažas no zālēm, bet ne visas: etravirīns, efavirenzs, nevirapīns, un bosentāns (skatīt 3. tabulu).

Kobicistata vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas inhibē CYP3A, var palielināt kobicistata koncentrāciju plazmā. Uzskaitītas dažas no zālēm, bet ne visas: itrakonazols, ketokonazols un vorikonazols (skatīt 3. tabulu).

Kobicistatu vienlaicīgi lietojot ar atazanavīru vai darunavīru, nedrīkst lietot citus pretretrovīrusu līdzekļus, kuriem nepieciešama farmakoloģiskās iedarbības pastiprināšana ar vienlaicīgu CYP3A4 inhibitora lietošanu (proti, citu proteāzes inhibitoru), lai sasniegtu vajadzīgo terapeitisko koncentrāciju plazmā. Ieteikumi par devām šādās kombinācijās nav noteikti, un vienlaicīga zāļu lietošana var samazināt atazanavīra, darunavīra un/vai citu pretretrovīrusu līdzekļu, kuriem ir nepieciešama farmakoloģiskās iedarbības pastiprināšana, koncentrāciju plazmā, izraisot pretvīrusu aktivitātes zudumu un rezistences attīstību.

#### Citas mijiedarbības

Mijiedarbības starp kobicistatu un iespējami vienlaicīgi lietotām zālēm norādītas tālāk 3. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar „↑”, samazināšanās ar „↓”, bez izmaiņām ar „↔”). Šīs mijiedarbības ir pamatotas vai nu ar zāļu mijiedarbības pētījumiem, vai prognozētajām mijiedarbībām, kuras izraisa paredzētās mijiedarbības apjoms un iespējamās nopietnās un/vai dzīvībai bīstamās reakcijas vai iedarbības zudums.

Plašāku informāciju par savstarpējo zāļu mijiedarbību ar atazanavīru vai darunavīru, lietojot Tybost, skatīt atbilstošos šo zāļu aprakstos.

### **3. tabula. Kobicistata un citu zāļu mijiedarbība**

<b>Zāles pēc terapeitiskajām grupām</b>	<b>Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> izmaiņas procentos</b>	<b>Ieteikumi lietošanai kopā ar 150 mg kobicistata un atazanavīru vai darunavīru</b>
<b>PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI</b>		
<b>Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</b>		
Tenofovīra <sup>1</sup> disoproksils	Ir paredzams, ka tenofovīra disoproksila un kobicistata vienlaicīga lietošana palielinās tenofovīra koncentrāciju plazmā.  Tenofovīrs: AUC: ↑ 23% C <sub>max</sub> : ↑ 55%	Pieaugums netiek atzīts par klīniski nozīmīgu un neizraisa nepieciešamību palielināt tenofovīra disoproksila devu.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 150 mg kobicistata un atazanavīru vai darunavīru
<b>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</b>		
Efavirens (600 mg vienreizējā deva)	Ir paredzams, ka efavirensa un kobicistata vienlaicīga lietošana samazinās kobicistata koncentrāciju plazmā.  Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : nav noteikts	Samazinoties kobicistata koncentrācijai plazmā, var samazināties arī atazanavīra vai darunavīra koncentrācija plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Etravirīns	Nav pētīta mijiedarbība.  Ir paredzams, ka etravirīna un kobicistata vienlaicīga lietošana samazinās kobicistata koncentrāciju plazmā.	Samazinoties kobicistata koncentrācijai plazmā, var samazināties arī atazanavīra vai darunavīra koncentrācija plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Nevirapīns	Nav pētīta mijiedarbība.  Ir paredzams, ka nevirapīna un kobicistata vienlaicīga lietošana samazinās kobicistata koncentrāciju plazmā.  Vienlaicīga lietošana ar kobicistatu var palielināt nevirapīna koncentrāciju plazmā.	Samazinoties kobicistata koncentrācijai plazmā, var samazināties arī atazanavīra vai darunavīra koncentrācija plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Rilpivirīns	Nav pētīta mijiedarbība.  Ir paredzams, ka rilpivirīna un kobicistata vienlaicīga lietošana palielinās rilpivirīna koncentrāciju plazmā.  Nav paredzams, ka rilpivirīns varētu ietekmēt kobicistata koncentrāciju plazmā.	Rilpivirīna devas pielāgošana nav nepieciešama, rilpivirīnu lietojot vienlaicīgi ar atazanavīru/kobicistatu vai darunavīru/kobicistatu.
<b>CCR5 antagonisti</b>		
Maraviroks	Nav pētīta mijiedarbība.  Maraviroks ir CYP3A substrāts, un, to lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, maraviroka koncentrācija plazmā palielinās.	Lietojot vienlaicīgi maraviroku un Tybost, pacientiem 150 mg maraviroka jālieto divreiz dienā. Plašāku informāciju skatīt maraviroka zāļu aprakstā.
<b>PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI</b>		
<b>Pretsēnīšu līdzekļi</b>		
Ketokonazols	Nav pētīta mijiedarbība.  Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, ketokonazola un/vai kobicistata koncentrācija var palielināties.	Ketokonazolu lietojot kopā ar Tybost, ketokonazola maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 200 mg dienā. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešama piesardzība un ieteicama klīniskā uzraudzība.



<b>Zāles pēc terapeitiskajām grupām</b>	<b>Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> izmaiņas procentos</b>	<b>Ieteikumi lietošanai kopā ar 150 mg kobicistata un atazanavīru vai darunavīru</b>
Itrakonazols Vorikonazols Pozakonazols Flukonazols	Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, itrakonazola, flukonazola un pozakonazola koncentrācija var palielināties.  Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, vorikonazola koncentrācija var palielināties vai samazināties.	Lietojot vienlaicīgi ar Tybost, ir ieteicama klīniskā uzraudzība.  Lietojot kopā ar kobicistatu, itrakonazola maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 200 mg dienā.  Vorikonazolu lietot nedrīkst, ja vien netiek uzskatīts, ka iespējamais ieguvums atsvēr risku, ko rada neparedzama iedarbība uz koncentrāciju plazmā.
<b>Antimikobakteriālie līdzekļi</b>		
Rifabutīns (150 mg katru otro dienu)/elvitegravīrs (150 mg vienu reizi dienā)/kobicistats (150 mg vienu reizi dienā)	Vienlaicīga lietošana ar rifabutīnu – spēcīgu CYP3A induktoru, var ievērojami samazināt kobicistata koncentrāciju plazmā.  Kobicistats: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 66%  Rifabutīns: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  25-O-dezacetil-rifabutīns: AUC: ↑ 525% C <sub>max</sub> : ↑ 384% C <sub>min</sub> : ↑ 394%	Kobicistata un rifabutīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja tomēr šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicamā rifabutīna deva ir 150 mg 3 reizes nedēļā noteiktās dienās (piemēram, pirmdien-trešdien-piektdien). Pastiprināti jāuzrauga ar rifabutīna lietošanu saistītās blakusparādības, tostarp neitropēnija un uveīts, jo ir paredzama dezacetil-rifabutīna iedarbības palielināšanās. Vēl lielāka rifabutīna devas samazināšana nav pētīta. Jāņem vērā, ka 150 mg deva divreiz nedēļā var nesniegt optimālo rifabutīna iedarbības efektu, tādējādi radot rifabutīna rezistences un ārstēšanas neveiksmes risku.
<b>Makrolīdu grupas antibakteriālie līdzekļi</b>		
Klaritromicīns	Nav pētīta mijiedarbība.  Vienlaicīga lietošana ar kobicistatu var palielināt klaritromicīna koncentrāciju.	Vienlaicīga lietošana ar kobicistatu var palielināt klaritromicīna koncentrāciju. Vienlaicīgai lietošanai ar atazanavīru/kobicistatu jāizvēlas citi antibakteriālie līdzekļi. Ieteikumus par devām skatīt atazanavīra zāļu aprakstā. Klaritromicīnu vienlaicīgi lietojot ar darunavīru/kobicistatu, ieteikumus par devām skatīt darunavīra zāļu aprakstā.
<b>PRETVĒŽA LĪDZEKĻI</b>		
Dasatinībs Nilotinībs Vinblastīns Vinkristīns	Nav pētīta mijiedarbība.  Vienlaicīga lietošana ar kobicistatu var palielināt šo zāļu koncentrāciju.	Vienlaicīga lietošana ar Tybost var palielināt šo zāļu koncentrāciju, palielinot blakusparādību iespējamību, ko parasti izraisa šīs pretvēža zāles.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 150 mg kobicistata un atazanavīru vai darunavīru
<b>KORTIKOSTEROĪDI</b>		
<b>Visi kortikosteroīdi, izņemot uz ādas lietojamie</b>		
Kortikosteroīdi, ko primāri metabolizē <i>CYP3A</i> (ieskaitot betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu).	Nav pētīta mijiedarbība.  Vienlaicīgi lietojot ar kobicistatu, šo zāļu koncentrācija plazmā var palielināties, izraisot kortizola koncentrācijas samazināšanos serumā.	Kobicistata un kortikosteroīdu, ko metabolizē <i>CYP3A</i> (piem., flutikazona propionāts vai citi inhalējamie vai nazālie kortikosteroīdi) vienlaicīga lietošana, var palielināt kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības attīstības risku, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu.  Vienlaicīga <i>CYP3A</i> metabolizētu kortikosteroīdu lietošana nav ieteicama, ja vien potenciālais ieguvums pacientam neatsver risku, šādā gadījumā pacientiem nepieciešama kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības novērošana. Jāapsver alternatīvu kortikosteroīdu lietošana, kas ir mazāk atkarīgi no <i>CYP3A</i> metabolisma, piemēram, beklometazona intranazālās vai inhalējamās zāļu formas, jo īpaši lietojot ilgstoši.
<b>PERORĀLIE PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI</b>		
Metformīns	Nav pētīta mijiedarbība.  Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, kobicistats atgriezeniski inhibē MATE1 un var pieaugt metformīna koncentrācija.	Pacientiem, kuri lieto Tybost, nepieciešama rūpīga uzraudzība un metformīna devu pielāgošana.
<b>NARKOTISKIE ANALGĒTIKI</b>		
Metadons	Metadons: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Metadona devas pielāgošana nav nepieciešama.
Buprenorfīns/naloksons	Buprenorfīns: AUC: ↑ 35% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 66%  Naloksons: AUC: ↓ 28% C <sub>max</sub> : ↓ 28%	Kobicistata devas pielāgošana nav nepieciešama.

<b>Zāles pēc terapeitiskajām grupām</b>	<b>Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> izmaiņas procentos</b>	<b>Ieteikumi lietošanai kopā ar 150 mg kobicistata un atazanavīru vai darunavīru</b>
<b>PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI</b>		
Drospirenona/etinilestradiols (3 mg/0,02 mg vienreizējā devā)/darunavīrs (800 mg vienu reizi dienā)/kobicistats (150 mg vienu reizi dienā)	Drospirenona: AUC: ↑ 58% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NA  Etinilestradiols: AUC: ↓ 30% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NA	Pēc vienlaicīgas drospirenona/etinilestradiola un darunavīra/kobicistata lietošanas samazinās etinilestradiola koncentrācija plazmā. Vienlaicīgi lietojot darunavīru/kobicistatu ar kontracepcijas līdzekļiem uz estrogēnu bāzes, ieteicams izmantot alternatīvu vai papildu kontracepcijas metodi.  Pēc vienlaicīgas drospirenona/etinilestradiola un darunavīra/kobicistata lietošanas palielinās drospirenona koncentrācija plazmā. Ja drospirenonu/etinilestradiolu lieto vienlaicīgi ar darunavīru/kobicistatu, iespējamās hiperkaliēmijas dēļ ieteicama klīniskā uzraudzība.
Drospirenona/etinilestradiols (3 mg/0,02 mg vienreizējā devā)/atazanavīrs (300 mg vienu reizi dienā)/kobicistats (150 mg vienu reizi dienā)	Drospirenona: AUC: ↑ 130% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NA  Etinilestradiols: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NA	Pēc vienlaicīgas drospirenona/etinilestradiola un atazanavīra/kobicistata lietošanas palielinās drospirenona koncentrācija plazmā. Ja drospirenonu/etinilestradiolu lieto vienlaicīgi ar atazanavīru/kobicistatu, iespējamās hiperkaliēmijas dēļ ieteicama klīniskā uzraudzība.
Norgestimāts/etinilestradiols	Nav pētīta mijiedarbība.  Lietojojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var mainīties norgestimāta koncentrācija.	Nav pieejami dati, lai sniegtu ieteikumus par darunavīra/kobicistata vai atazanavīra/kobicistata lietošanu kopā ar citiem perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem, izņemot drospirenonu/etinilestradiolu.  Jāapsver alternatīvas kontracepcijas metodes lietošana.
<b>ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI</b>		
Dizopiramīds Flekainīds Sistēmiskais lidokaīns Meksiletīns Propafenons	Nav pētīta mijiedarbība.  Lietojojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt šo antiaritmisko zāļu koncentrācija.	Lietojojot šīs antiaritmiskās zāles vienlaicīgi ar Tybost, nepieciešama piesardzība un ieteicams nodrošināt klīnisko uzraudzību.
Digoksīns (0,5 mg vienreizējā devā)/kobicistats (150 mg vairākkārtējas devas)	Vienlaicīga lietošana ar kobicistatu var palielināt digoksīna koncentrāciju plazmā.  Digoksīns: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41% C <sub>min</sub> : nav noteikts	Lietojojot vienlaicīgi ar Tybost, digoksīna maksimālā koncentrācija palielinās. Sākumā jāizraksta zemākā digoksīna deva. Digoksīna koncentrācija serumā ir jāuzrauga un jāizmanto digoksīna devas titrēšana, lai iegūtu vēlamo klīnisko iedarbību.
<b>ANTIHIPERTENSĪVIE LĪDZEKĻI</b>		
Metoprolols Timolols	Nav pētīta mijiedarbība.  Lietojojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt bēta- blokatoru koncentrācija.	Lietojojot bēta-blokatorus vienlaicīgi ar Tybost, ieteicama klīniskā uzraudzība un var būt nepieciešama devas samazināšana.

<b>Zāles pēc terapeitiskajām grupām</b>	<b>Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> izmaiņas procentos</b>	<b>Ieteikumi lietošanai kopā ar 150 mg kobicistata un atazanavīru vai darunavīru</b>
Amlodipīns Diltiazēms Felodipīns Nikardipīns Nifedipīns Verapamils	Nav pētīta mijiedarbība.  Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt kalciņa kanālu blokatoru koncentrācija.	Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Tybost, ieteicama terapeitiskās iedarbības un nevēlamo blakusparādību klīniskā uzraudzība.
<b>ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI</b>		
Bosentāns	Nav pētīta mijiedarbība.  Bosentāna un kobicistata vienlaicīga lietošana var samazināt kobicistata koncentrāciju plazmā.	Samazinoties kobicistata koncentrācijai plazmā, var samazināties arī atazanavīra vai darunavīra koncentrācija plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.  Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
Dabigatrāns	Nav pētīta mijiedarbība.  Lietojot vienlaicīgi ar Tybost, var pieaugt dabigatrāna koncentrācija plazmā, radot efektu, kas līdzīgs citu spēcīgu P-gp inhibitoru izraisītajam efektam.	Kobicistata vienlaicīga lietošana ar dabigatrānu ir kontrindicēta.
Apiksabāns Rivaroksabāns Edoksabāns	Nav pētīta mijiedarbība.  Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt DOAC koncentrācija plazmā, kas var radīt paaugstinātu asiņošanas risku.	Tybost lietošana vienlaicīgi ar apiksabānu, rivaroksabānu vai edoksabānu nav ieteicama.
Varfarīns	Nav pētīta mijiedarbība.  Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var mainīties varfarīna koncentrācija.	Lietojot vienlaicīgi ar Tybost, ieteicams uzraudzīt starptautisko standartizēto koeficientu ( <i>international normalised ratio, INR</i> ).
<b>ANTIKNVULSANTI</b>		
Karbamazepīns (200 mg divreiz dienā)/elvitagravīrs (150 mg vienu reizi dienā)/kobicistats (150 mg vienu reizi dienā)	Vienlaicīga lietošana ar karbamazepīnu – spēcīgu CYP3A induktoru, var ievērojami samazināt kobicistata koncentrāciju plazmā.  Kobicistats: AUC: ↓ 84% C <sub>max</sub> : ↓ 72% C <sub>min</sub> : ↓ 90%  Karbamazepīns: AUC: ↑ 43% C <sub>max</sub> : ↑ 40% C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Karbamazepīna-10,11-epoksīds: AUC: ↓ 35% C <sub>max</sub> : ↓ 27% C <sub>min</sub> : ↓ 41%	Karbamazepīns – spēcīgs CYP3A induktors samazina kobicistata, kā arī atazanavīra vai darunavīra koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību. Kobicistata lietošana vienlaicīgi ar karbamazepīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 150 mg kobicistata un atazanavīru vai darunavīru
<b>INHALĒJAMIE BETA-AGONISTI</b>		
Salmeterols	Nav pētīta mijiedarbība.  Salmeterola un kobicistata vienlaicīga lietošana var palielināt salmeterola koncentrāciju plazmā.	Palielināta salmeterola koncentrācija plazmā tiek saistīta ar nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju risku.  Salmeterola un Tybost vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<b>HMG Co-A REDUKTĀZES INHIBITORI</b>		
Fluvastatīns Pitavastatīns Pravastatīns	Nav pētīta mijiedarbība.  Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var palielināties HMG Co-A reduktāzes inhibitoru koncentrācija plazmā.	Lietojot vienlaicīgi ar atazanavīru/kobicistatu vai darunavīru/kobicistatu, ir paredzama pitavastatīna, fluvastatīna vai pravastatīna koncentrācijas plazmā palielināšanās.  Lietojot kobicistatu vienlaicīgi ar pitavastatīnu, nepieciešams ievērot piesardzību.  Plašāku informāciju par izmantošanu kopā ar šīm zālēm skatīt atazanavīra vai darunavīra zāļu aprakstā.
Rosuvastatīns (10 mg vienreizējā deva)/atazanavīrs (300 mg vienu reizi dienā)/kobicistats (150 mg vienu reizi dienā)	Rosuvastatīns: AUC: ↑ 242% C <sub>max</sub> : ↑ 958% C <sub>min</sub> : NA  Kobicistats: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Lietojot vienlaicīgi ar atazanavīru/kobicistatu, rosuvastatīna koncentrācija plazmā palielinās.  Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana, nedrīkst pārsniegt rosuvastatīna devu 10 mg dienā un ieteicama drošuma (piem., miopātijas) klīniskā uzraudzība.
Rosuvastatīns (10 mg vienreizējā deva)/darunavīrs (800 mg vienu reizi dienā)/kobicistats (150 mg vienu reizi dienā)	Rosuvastatīns: AUC: ↑ 93% C <sub>max</sub> : ↑ 277% C <sub>min</sub> : NA  Kobicistats: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Lietojot vienlaicīgi ar darunavīru/kobicistatu, rosuvastatīna koncentrācija plazmā palielinās.  Ārstēšanu ieteicams uzsākt ar mazāko ieteicamo rosuvastatīna devu un pēc tam devu pakāpeniski palielināt, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju un vienlaicīgi uzraudzot lietošanas drošumu (piem., miopātija).
Atorvastatīns (10 mg vienreizējā deva)/atazanavīrs (300 mg)/kobicistats (150 mg vienu reizi dienā)	Atorvastatīns: AUC: ↑ 822% C <sub>max</sub> : ↑ 1785% C <sub>min</sub> : NA  Kobicistats: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Lietojot vienlaicīgi ar atazanavīru/kobicistatu, atorvastatīna koncentrācija plazmā palielinās.  Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

<b>Zāles pēc terapeitiskajām grupām</b>	<b>Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> izmaiņas procentos</b>	<b>Ieteikumi lietošanai kopā ar 150 mg kobicistata un atazanavīru vai darunavīru</b>
Atorvastatīns (10 mg vienreizējā deva)/darunavīrs (800 mg)/kobicistats (150 mg vienu reizi dienā)	Atorvastatīns: AUC: ↑ 290% C <sub>max</sub> : ↑ 319% C <sub>min</sub> : NA  Kobicistats: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Lietojot vienlaicīgi ar darunavīru/kobicistatu, atorvastatīna koncentrācija plazmā palielinās.  Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana, ārstēšanu ieteicams uzsākt ar atorvastatīna devu 10 mg un pēc tam devu pakāpeniski palielināt, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju un vienlaicīgi uzraudzot lietošanas drošumu (piem., miopātija).
<b>FOSFODIESTERĀZES-5 (PDE-5) INHIBITORI</b>		
Sildenafilīns Tadalafils Vardenafils	Nav pētīta mijiedarbība.  PDE-5 inhibitori galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību. Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt sildenafilīna, tadalafila un vardenafila koncentrācija plazmā, tādējādi palielinot PDE-5 inhibitoru izraisīto blakusparādību risku.	Tybost lietošana vienlaicīgi ar sildenafilīlu plaušu hipertensijas ārstēšanai ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).  Lietojot Tybost vienlaicīgi ar tadalafilu plaušu hipertensijas ārstēšanai, nepieciešams ievērot piesardzību un var rasties nepieciešamība apsvērt devas samazināšanu.  Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Tybost erektilās disfunkcijas ārstēšanai, ieteicamā vienreizējā deva ir ne vairāk kā 25 mg sildenafilīna 48 stundu laikā, ne vairāk kā 2,5 mg vardenafila 72 stundu laikā vai ne vairāk kā 10 mg tadalafila 72 stundu laikā.
<b>ANTIDEPRESANTI</b>		
<b>Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori (SSRI)</b>		
Trazodons	Nav pētīta mijiedarbība.  Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt trazodona koncentrācija plazmā.	Lietojot vienlaicīgi ar Tybost, lielākajai daļai SSRI grupas zālēm var būt nepieciešama devas titrēšana.
<b>IMŪNSUPRESANTI</b>		
Ciklosporīns Sirolīms Takrolīms	Nav pētīta mijiedarbība.  Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt šo imūnsupresantu koncentrācija.	Lietojot vienlaicīgi ar Tybost, ieteicama terapeitiskās iedarbības uzraudzība.
<b>NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI</b>		
Perfenazīns Risperidons Tioridazīns	Nav pētīta mijiedarbība.  Neiroleptisko līdzekļu un kobicistata vienlaicīga lietošana var palielināt neiroleptisko līdzekļu koncentrāciju plazmā.	Šos neiroleptiskos līdzekļus lietojot vienlaicīgi ar Tybost, apsveriet neiroleptisko līdzekļu devas samazināšanu.
<b>NOMIERINOŠIE/MIEGA LĪDZEKĻI</b>		
Buspīrons Klorazepāts Diazepāms Estazolāms Flurazepāms Zolpidēms	Nav pētīta mijiedarbība.  Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt nomierinošo/miega līdzekļu koncentrācija.	Šo nomierinošo/miega līdzekļu lietošanas gadījumā var būt nepieciešama devas samazināšana un ir ieteicama zāļu koncentrācijas uzraudzība.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 150 mg kobicistata un atazanavīru vai darunavīru
<b><i>PRETPODAGRAS LĪDZEKĻI</i></b>		
Kolhicīns	Nav pētīta mijiedarbība.  Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt kolhicīna koncentrācija plazmā.	Var būt nepieciešama kolhicīna devas samazināšana. Nav ieteicama vienlaicīga kobicistata un kolhicīna lietošana pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem.

NA = nav aprēķināts

DOAC (*direct oral anticoagulant*) = tiešas darbības iekšķīgi lietojams antikoagulants

<sup>1</sup> Pētījums tika veikts ar tenofoviru disoproksila fumarātu

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Klīniskie dati par kobicistata lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kobicistata kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ārstēšana ar kobicistatu un atazanavīru vai darunavīru grūtniecības laikā izraisa atazanavīra vai darunavīra iedarbības samazināšanos, kas var būt saistīts ar paaugstinātu viroloģiskās neveiksmes risku un paaugstinātu HIV infekcijas pārvešanas risku no mātes bērnam. Terapiju ar kobicistatu un atazanavīru vai darunavīru nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā, un sievietēm, kurām kobicistata un atazanavīra vai darunavīra terapijas laikā iestājas grūtniecība, ir jāpāriet uz alternatīvu terapijas shēmu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kobicistats/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par kobicistata/metabolītu izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tādēļ Tybost lietošana nav ieteicama barojot bērnu ar krūti.

Lai izvairītos no HIV pārvešanas zīdaiņiem, HIV inficētām sievietēm nekādā gadījumā nav ieteicams barot zīdaiņus ar krūti.

##### Fertilitāte

Nav pieejami dati par kobicistata iedarbību uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu kobicistata ietekmi uz fertilitāti.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tybost neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti ir jāinformē, ka, lietojot kobicistatu saturošas zāles, ir ziņots par reiboni.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Ar kobicistatu pastiprinātā atazanavīra izraisītās blakusparādības atbilda ar ritonavīru pastiprinātā atazanavīra drošuma profilam. Visbiežāk ziņotās ar kobicistatu pastiprinātā atazanavīra blakusparādības bija saistītas ar paaugstinātu bilirubīna līmeni (skatīt 4. tabulu).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Kobicistata drošuma novērtējums ir balstīts uz datiem, kas iegūti 144 nedēļu ilgā 3. fāzes, randomizētā, aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā (GS-US-216-0114), kurā 692 iepriekš ar šo terapiju neārstēti pacienti, saņēma vismaz vienu ar kobicistatu pastiprinātu atazanavīra (n = 344) vai ar ritonavīru pastiprinātu atazanavīra (n = 348) devu, to lietojot kopā ar emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarātu fiksētas devas kombinācijā. No šiem 692 pacientiem ārstēšanu saņēma 613 pacienti (300 lietoja atazanavīru/kobicistatu un 313 lietoja atazanavīru/ritonavīru) un 496 pacienti (250 lietoja atazanavīru/kobicistatu un 246 – atazanavīru/ritonavīru) attiecīgi vismaz 48 un 144 nedēļas.

Klīniskajā pētījumā GS-US-216-0114, kas ilga 144 nedēļas, konstatētās ar kobicistatu pastiprinātā atazanavīra izraisītās blakusparādības ir norādītas tālāk 4. tabulā atbilstoši ķermeņa orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums definēts kā ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

#### **4. tabula. Ar kobicistatu pastiprinātā atazanavīra lietošanu saistīto blakusparādību saraksts tabulas veidā, pamatojoties uz 3. fāzes klīniskajā pētījumā GS-US-216-0114 gūto pieredzi 144 nedēļu laikā**

<b>Sastopamības biežums</b>	<b>Blakusparādība</b>
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	
Bieži:	hiperglikēmija, palielināta ēstgriba
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	
Bieži:	bezmiegs, neparasti sapņi
Retāk:	depresija, miega traucējumi
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	
Bieži:	galvassāpes, reibonis, miegainība, garšas sajūtas traucējumi
<i>Acu bojājumi:</i>	
Ļoti bieži:	acu dzelte
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	
Ļoti bieži:	slikta dūša
Bieži:	vemšana, caureja, dispepsija, sāpes vēderā, vēdera pūšanās, gāzu uzkrāšanās, sausa mute
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	dzelte
Bieži:	hiperbilirubinēmija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	
Bieži:	izsitumi
Retāk:	nieze
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	
Retāk:	mialģija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	
Retāk:	nierakmeņi, hematūrija, proteīnūrija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	
Bieži:	nespēks
Retāk:	pireksija, astēnija

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Nieru darbības traucējumi*

Ir pierādīts, ka kobicistats samazina aprēķināto kreatinīna klīrensu, inhibējot kreatinīna tubulāro sekrēciju. Tikai kreatinīna līmeņa palielināšanās serumā no sākotnējās vērtības kobicistata inhibitorās iedarbības dēļ parasti nepārsniedz 0,4 mg/dl.



Pētījumā GS-US-216-0114 aprēķinātā kreatinīna klīrensa vērtības samazināšanās, ārstēšanā lietojot kobicistatu, tika konstatēta agrīnā fāzē; pēc tam šī vērtība stabilizējās. Vidējās ( $\pm$  SD) aprēķinātās glomerulārās filtrācijas ātruma (eGFR) izmaiņas, izmantojot Kokrofta-Golta metodi, pēc 144 nedēļu ārstēšanas ar kobicistatu pastiprinātā atazanavīra plus emtricitabīna un tenofovīra disoproksila fumarāta fiksētās devas grupā bija  $-15,1 \pm 16,5$  ml/min un  $-8,0 \pm 16,8$  ml/min ar ritonavīru pastiprinātā atazanavīra plus emtricitabīna un tenofovīra disoproksila fumarāta fiksētās devas kombinācijas grupā.

#### *Iedarbība uz aknām*

Pētījumā GS-US-216-0114 hiperbilirubinēmija ( $> 1 \times$  ULN) bija bieža blakusparādība: 97,7% ar kobicistatu pastiprinātā atazanavīra plus emtricitabīna un tenofovīra disoproksila fumarāta fiksētās devas kombinācijas grupā un 97,4% ar ritonavīru pastiprinātā atazanavīra plus emtricitabīna un tenofovīra disoproksila fumarāta fiksētās devas kombinācijas grupā 144 ārstēšanas nedēļu laikā. Tomēr procentuāli vairāk pacientiem ar kobicistatu pastiprinātās devas grupā kopējais bilirubīna līmenis paaugstinājās par  $> 2 \times$  ULN salīdzinājumā ar pacientiem ar ritonavīru pastiprinātās devas grupā (88,0% salīdzinājumā ar 80,9%). Vērtības, pārtraucot pētījuma zāļu lietošanu, bija zemas bilirubīna izraisītu blakusparādību dēļ, un šīs vērtības abās grupās bija līdzīgas (4,9% ar kobicistatu pastiprinātās devas grupā un 4,0% ar ritonavīru pastiprinātās devas grupā). Alanīna aminotransferāzes vai aspartāta aminotransferāzes pieaugums  $> 3 \times$  ULN pacientiem ar kobicistatu pastiprinātās devas grupā bija 12,8% un 9,0% – ar ritonavīru pastiprinātās devas grupā.

#### Pediatriskā populācija

Kobicistata drošumu novērtēja 21 HIV-1 inficētam pacientam ar vīrusu nomākumu vecumā no 12 līdz  $< 18$  gadiem 48 nedēļas atklātā klīniskā pētījumā (GS-US-216-0128) par kobicistatu pastiprinātā atazanavīra ( $n = 14$ ) vai darunavīra ( $n = 7$ ) kombināciju ar diviem NRTI. Šajā pētījumā kobicistata drošuma profils bija līdzīgs drošuma profilam pieaugušajiem.

#### Citas īpašas pacientu grupas

##### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Tybost drošumu 73 HIV-1 inficētiem terapiju saņēmušiem pacientiem ar viegliem līdz vidējiem nieru darbības traucējumiem (eGFR, izmantojot Kokrofta-Golta metodi 50-89 ml/min), kuri mainīja farmakokinētikas pastiprinātāju no ritonavīra uz kobicistatu, izvērtēja ar kobicistatu pastiprinātā atazanavīra vai darunavīra ar diviem NRTI atklātā klīniskā pētījumā (GS-US-236-0118). 96. nedēļā vidējās kreatinīna līmeņa izmaiņas serumā bija  $0,07 \pm 0,15$  mg/dl un vidējās eGFR izmaiņas, izmantojot Kokrofta-Golta metodi, bija  $-6,2 \pm 9,07$  ml/min. Kobicistata iedarbība uz seruma kreatinīnu un eGFR pacientiem, kuri mainīja terapiju no ritonavīra uz kobicistatu pētījumā GS-US-236-0118, saskanēja ar šīs terapijas iedarbību neārstētiem pacientiem pētījumā GS-US-216-0114.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.**

#### **4.9. Pārdozēšana**

Ja notiek pārdozēšana, jāuzrauga, vai pacientam nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Kobicistata pārdozēšanas gadījumā ārstēšanā jāveic vispārēji atbalsta pasākumi, tostarp dzīvībai svarīgo pazīmju, kā arī pacienta klīniskā stāvokļa uzraudzība.

Nav noteikts specifisks antidots kobicistata pārdozēšanas gadījumā. Tā kā kobicistats izteikti saistās ar plazmas proteīniem, nepastāv liela iespēja, ka kobicistatu lielā apmērā izdalīs ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: visi citi ārstnieciskie līdzekļi, ATK kods: V03AX03

#### Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Kobicistats ir selektīvs, uz mehānismu balstīts CYP3A apakšgrupas citohroma P450 inhibitors. Kobicistats inhibē CYP3A mediēto metabolismu un palielina CYP3A substrātu (piemēram, atazanavīra vai darunavīra), kuriem CYP3A atkarīga metabolisma dēļ ir ierobežota perorālā biopieejamība un īss eliminācijas pusperiods, sistēmisko iedarbību.

Kobicistata iedarbība uz atazanavīra farmakokinētiku tika pierādīta 3. fāzes pētījuma GS-US-216-0114 farmakokinētikas apakšpētījumā (n = 48), kurā HIV-1 inficēti pacienti saņēma 300 mg atazanavīra + 150 mg kobicistata vai 300 mg atazanavīra + 100 mg ritonavīra; abas terapijas tika lietotas kombinācijā ar emtricitabīna un tenofovīra disoproksila fumarāta fiksētās devas kombināciju. Atazanavīra farmakokinētikas parametri līdzsvara stāvoklī bija salīdzināmi, zāles pastiprinot ar kobicistatu *vai* ar ritonavīru (skatīt 5. tabulu).

#### **5. tabula. Atazanavīra farmakokinētikas parametru [vidējā ± SD (%CV)] 3. fāzes pētījuma GS-US-216-0114 farmakokinētikas apakšpētījumā**

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

<sup>a</sup> 200 mg emtricitabīna un 300 mg tenofovīra disoproksila fumarāta fiksētās devas kombinācijas pastiprinātā fona shēma

Kobicistata farmakokinētikas uzlabošanas iedarbība uz darunavīru tika novērtēta 1. fāzes klīniskajā pētījumā GS-US-216-0115 31 veselam indivīdam, kas lietoja 800 mg darunavīra kombinācijā ar 150 mg kobicistata vai 100 mg ritonavīra, vienu reizi dienā, 10 dienas. Darunavīra farmakokinētikas parametri līdzsvara stāvoklī bija salīdzināmi, zāles pastiprinot ar kobicistatu *vai* ritonavīru (skatīt 6. tabulu).

#### **6. tabula. 800 mg darunavīra farmakokinētikas parametru [vidējā ± SD (%CV)], vienu reizi dienā lietojot vienlaicīgi ar 150 mg kobicistata vai 100 mg ritonavīra**

Darunavīra farmakokinētikas parametri	800 mg darunavīra + 150 mg kobicistata, lietojot vienu reizi dienā (n = 31)	800 mg darunavīra + 100 mg ritonavīra, lietojot vienu reizi dienā (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)

#### Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Kobicistats neuzrāda pretvīrusu aktivitāti pret HIV-1, HBV vai HCV un neantagonizē HIV inhibitoru pretvīrusu iedarbību.

## Klīniskā pieredze

Randomizētu kontrolētu pētījumu dati par pretvīrusu iedarbību ir pieejami ar kobicistatu pastiprinātam atazanavīram, bet nav datu par darunavīru, kas pastiprināts ar kobicistatu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### *Iepriekš neārstēti HIV-1 inficēti pacienti*

Kobicistata drošums un efektivitāte, lietojot kopā ar atazanavīru HIV-1 inficētiem pacientiem, tika novērtēta randomizētā, dubultklā, aktīvi kontrolētā 3. fāzes pētījumā GS-US-216-0114 HIV-1 inficētiem pacientiem, kuriem sākotnējais aprēķinātais kreatinīna klīrenss bija virs 70 ml/min un kuri nebija iepriekš ārstēti (n = 692).

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai vienu reizi dienā saņemtu vai nu 300 mg atazanavīra + 150 mg kobicistata, vai 300 mg atazanavīra + 100 mg ritonavīra; katra zāļu deva tika lietota fiksētā fona shēmā, kurā fiksētās devas kombinācijas tabletē bija iekļauti 300 mg tenafovīra disoproksila fumarāta un 200 mg emtricitabīna. Randomizācija tika stratificēta pēc skrīninga HIV-1 RNS līmeņa ( $\leq 100\,000$  kopijas/ml vai  $> 100\,000$  kopijas/ml). Viroloģiskā atbildes reakcija tika novērtēta abās ārstēšanas grupās, un tika uzskatīts, ka viroloģiskā atbildes reakcija ir sasniegta, ja vīrusu slodze nav nosakāma ( $< 50$  HIV-1 RNS kopijas/ml). Tika konstatēts, ka sākuma stāvoklī vīrusi ir jutīgi pret atazanavīru, emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarātu.

Sākuma stāvokļa raksturojums un pētījuma GS-US-216-0114 ārstēšanas iznākumi 48. un 144. nedēļā ir norādīti attiecīgi 7. un 8. tabulā.

### **7. tabula. Demogrāfiskais un sākuma stāvokļa slimības raksturojums iepriekš ar pretretrovīrusu terapiju neārstētiem HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem pētījumā GS-US-216-0114**

	<b>Atazanavīrs + kobicistats<sup>a</sup> (n = 344)</b>	<b>Atazanavīrs + ritonavīrs<sup>a</sup> (n = 348)</b>
<b>Demogrāfiskais raksturojums</b>		
Mediānais vecums, gados (min.-maks.)	36 (19-62)	37 (19-70)
Dzimums		
Vīrietis	83,4%	82,5%
Sieviete	16,6%	17,5%
Etniskā piederība		
Baltais	57,6%	61,8%
Melnādainais vai āfrikāņu izcelsmes	18,9%	18,1%
Aziāts	12,8%	10,6%
Citi	10,8%	9,5%
<b>Slimības raksturojums sākuma stāvoklī</b>		
Mediānais HIV-1 RNS daudzums plazmā sākuma stāvoklī (diapazons), log <sub>10</sub> kopijas/ml	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Procentuālais pacientu daudzums ar vīrusu slodzi $> 100\,000$ kopijas/ml	38,4%	41,1%
Mediānais CD4+ šūnu skaits sākuma stāvoklī (diapazons), šūnas/mm <sup>3</sup>	348 (1-1 075)	341 (10-1 455)
Procentuālais pacientu daudzums, kuriem CD4+ šūnu skaits $\leq 200$ šūnas/mm <sup>3</sup>	17,4%	16,4%

<sup>a</sup> 200 mg emtricitabīna un 300 mg tenofovīra disoproksila fumarāta fiksētās devas kombinācijas pastiprinātā fona shēma

**8. tabula. Pētījuma GS-US-216-0114 randomizētās ārstēšanas viroloģiskais iznākums 48. un 144. nedēļā**

	48. nedēļa <sup>a</sup>		144. nedēļa <sup>b</sup>	
	Atazanavīrs + kobicistats <sup>f</sup> (n = 344)	Atazanavīrs + ritonavīrs <sup>f</sup> (n = 348)	Atazanavīrs + kobicistats <sup>f</sup> (n = 344)	Atazanavīrs + ritonavīrs <sup>f</sup> (n = 348)
<b>Veiksmīgs viroloģiskais iznākums</b> HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml	85%	87%	72%	74%
Ārstēšanas atšķirība	-2,2% (95% TI = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% TI = -8,7%, 4,5%)	
<b>Viroloģiskā neveiksme<sup>c</sup></b>	6%	4%	8%	5%
<b>Nav datu par viroloģisko iznākumu 48. vai 144. nedēļas logā</b>	9%	9%	20%	21%
Pārtraukta pētījumu zāļu lietošana blakusparādības vai nāves dēļ <sup>d</sup>	6%	7%	11%	11%
Pārtraukta pētījumu zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml <sup>e</sup>	3%	2%	8%	10%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	0%	0%	< 1%	< 1%

<sup>a</sup> 48. nedēļas logs ilgst no 309. līdz 378. dienai (ieskaitot).

<sup>b</sup> 144. nedēļas logs ilgst no 967. līdz 1 050. dienai (ieskaitot).

<sup>c</sup> Ietver pacientus, kuriem vīrusa slodze bija  $\geq 50$  kopijas/ml 48. vai 144. nedēļas logos; pacientus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ; pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis blakusparādību dēļ, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ un kuriem ārstēšanas pārtraukšanas brīdī vīrusu slodze bija  $\geq 50$  kopijas/ml.

<sup>d</sup> Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu blakusparādību vai nāves dēļ jebkurā laika punktā no 1. dienas līdz laika logam, ja nav datu par viroloģisko atbildi pēc ārstēšanas norādītajā laika logā.

<sup>e</sup> Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis blakusparādību, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ.

<sup>f</sup> 200 mg emtricitabīna un 300 mg tenofovīra disoproksila fumarāta fiksētās devas kombinācijas pastiprinātā fona shēma

Salīdzinot ar atazanavīru + ritonavīru + emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarāta fiksētās devas kombināciju, lai sasniegtu HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml, atazanavīra + kobicistata + emtricitabīna un tenofovīra disoproksila fumarāta fiksētās devas kombinācija bija nemazāk iedarbīga.

CD4+ šūnu skaita izmaiņas 48. un 144. nedēļu laikā pētījumā GS-US-216-0114 ir parādītas 9. tabulā.

**9. tabula: CD4+ šūnu skaita izmaiņas 48. un 144. nedēļu laikā pētījumā GS-US-216-0114**

	48. nedēļa		144. nedēļa	
	Atazanavīrs + kobicistats <sup>a</sup> (n = 344)	Atazanavīrs + ritonavīrs <sup>a</sup> (n = 348)	Atazanavīrs + kobicistats <sup>a</sup> (n = 344)	Atazanavīrs + ritonavīrs <sup>a</sup> (n = 348)
Vidējais CD4+ T-šūnu skaita pieaugums no sākuma stāvokļa (šūnas/mm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	213	219	310	332

<sup>a</sup> 200 mg emtricitabīna un 300 mg tenofovīra disoproksila fumarāta fiksētās devas kombinācijas pastiprinātā fona shēma

<sup>b</sup> Iztrūkst = niekļautā analīze

Ārstēšanas neveiksmes analīzē pētījumā GS-US-216-0114 līdz 144. nedēļai iesaistītajiem pacientiem izvērtējami genotipa dati no sapārotiem sākotnējā stāvokļa un terapijas neveiksmes izolātiem kobicistata grupā bija pieejami visā 21 viroloģisko neveiksmju gadījumā. No 21 pacienta 3 izveidojās M184V emtricitabīna rezistences substitūcija. Nevienam pacientam neizveidojās K65R vai K70E tenofovīra rezistences substitūcijas, vai neviena primārās rezistences substitūcija, kas saistīta ar proteāzes inhibitoriem. Ritonavīra grupā genotipa dati bija pieejami visos 19 viroloģisko neveiksmju gadījumos. No 19 pacientiem 1 izveidojās M184V emtricitabīna rezistences substitūcija, bez tenofovīra rezistences substitūcijas, vai primārās rezistences substitūcijas, kas saistīta ar proteāzes inhibitoriem.

### Pediatriskā populācija

Kobicistata drošums un efektivitāte kombinācijā ar atazanavīru vai darunavītu tika novērtēts atklātā 2/3. fāzes pētījumā GS-US-216-0128 21 HIV-1 inficētam pediatrijas pacientam ar vīrusa nomākumu vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuriem aprēķinātais kreatinīna klīrenss sākuma stāvoklī bija  $\geq 90$  ml/min. Pacienti saņēma 150 mg kobicistata vienu reizi dienā kombinācijā ar 300 mg atazanavīra vienu reizi dienā (n = 14) vai 800 mg darunavīra vienu reizi dienā (n = 7). Katrs pacients saņēma fona terapiju ar diviem NRTI.

Vidējais pacientu vecums bija 14 gadi (diapazons: no 12 līdz 17 gadiem); 62 % pacientu bija vīriešu dzimuma; 38 % bija aziāti, 33 % bija gaišādaini pacienti, un 19 % bija tumšādaini pacienti. Sākumā 20 pacientiem no 21 bija plazmas HIV-1 RNA < 50 kopiju/ml un 1 pacientam bija plazmas HIV-1 RNA = 50 kopiju/ml.

Pacientiem, kurus ārstēja ar kobicistatu + atazanavīru, sākuma stāvoklī CD4+ šūnu skaita un CD4+% mediāna bija attiecīgi 770 šūnu/mm<sup>3</sup> (diapazons: no 486 līdz 1765) un 33 % (diapazons: no 23 % līdz 45 %). 48. nedēļā 93 % (13/14) pacientu saglabājās HIV-1 RNA < 50 kopiju/ml un salīdzinājumā ar sākuma stāvokli CD4+ šūnu skaita un CD4+% mediāna bija attiecīgi -60 šūnas/mm<sup>3</sup> un -0,3 %.

Pacientiem, kurus ārstēja ar kobicistatu kombinācijā ar darunavīru, sākuma stāvoklī CD4+ šūnu skaita un CD4+% mediāna bija attiecīgi 1117 šūnu/mm<sup>3</sup> (diapazons: no 658 līdz 2416) un 45 % (diapazons: no 28 % līdz 56 %). 48. nedēļā 86 % (6/7) pacientu saglabājās HIV-1 RNA < 50 kopijas/ml (par 1 pacientu dati nebija pieejami) un salīdzinājumā ar sākuma stāvokli CD4+ šūnu skaita un CD4+% mediāna bija attiecīgi -342 šūnas/mm<sup>3</sup> un -6 %. Kopumā 3 pacienti no 21 kvalificējās rezistences pārbaudei: 1 pacientam neuzrādīja rezistenci proteāzei vai reversajai transkriptāzei un 2 pacientiem analīzes kļūdas dēļ trūka datu.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus kobicistatam vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās HIV-1 infekcijas ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Pēc perorālas kobicistata lietošanas kopā ar uzturu HIV-1 inficētiem pacientiem maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota 4 stundas pēc kobicistata devas lietošanas. Vidējais C<sub>max</sub>, AUC<sub>tau</sub>, un C<sub>trough</sub> (vidējais ± SD) līdzsvara stāvoklī pēc atkārtotām kobicistata devām HIV-1 inficētiem pacientiem (n = 68) bija attiecīgi 1,2 ± 0,3 µg/ml, 10,9 ± 3,8 µg•h/ml un 0,07 ± 0,07 µg/ml.

Uztura iedarbība uz Tybost netika pētīta. Klīniskajos pētījumos kobicistats tika vienlaicīgi lietots ar atazanavīru vai darunavīru pēc ēšanas atbilstoši šo zāļu aprakstiem. Tybost ieteicams lietot kopā ar uzturu.

### Izkliede

Apmēram 97-98% kobicistata saistās ar plazmas olbaltumvielām, un vidējā zāļu koncentrācijas attiecība plazmā un asinīs ir 2.

### Biotransformācija

Kobicistats metabolizējas CYP3A (galvenais) un CYP2D6 (sekundārais) mediētas oksidācijas ceļā bez glikuronizācijas. Pēc perorālas [<sup>14</sup>C]kobicistata lietošanas 99% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas veidoja kobicistats neizmainītā veidā. Zemi metabolītu līmeņi ir konstatēti urīnā un izkārnījumos, un tie neietekmē CYP3A kobicistata inhibitoro aktivitāti.

### Eliminācija

Pēc perorālas [<sup>14</sup>C]kobicistata lietošanas 86% devas izdalījās izkārnījumos un 8,2% devas izdalījās urīnā. Pēc Tybost lietošanas mediānais kobicistata terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3-4 stundas.

### Linearitāte/nelinearitāte

Kobicistata iedarbība ir nelineāra un lielāka nekā devas proporcija diapazonā no 50 mg līdz 400 mg atbilstoši mehānismā balstītajam CYP3A inhibitoram.

### Gados vecāki cilvēki

Kobicistata farmakokinētika pilnībā nav novērtēta gados vecākiem cilvēkiem (65 gadi un vecāki).

### Dzimums

Nav konstatētas klīniski nozīmīgas kobicistata farmakokinētikas atšķirības vīriešiem un sievietēm.

### Etniskā piederība

Nav konstatētas klīniski nozīmīgas kobicistata farmakokinētikas atšķirības dažādās etniskās piederības pārstāvjiem.

### Pediātriskā populācija

Pediātrijas pacientiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuri pētījumā GS-US-216-0128 saņēma ar kobocistatu pastiprināto atazanavīru (n = 14) vai darunavīru (n = 7), bija konstatēti augstāki atazanavīra un kobicistata ( $AUC_{\text{doz. per. beigās}}$ ,  $C_{\text{maks.}}$  un  $C_{\text{vid.}}$ ) iedarbības līmeņi (no 24 % līdz 180 %) nekā pieaugušajiem, taču līmeņu paaugstinājumi netika uzskatīti par klīniski nozīmīgiem, jo drošuma profils pediātrijas pacientiem un pieaugušajiem bija līdzīgs. Vidējais darunavīra rādītājs  $C_{\text{vid.}}$  pediātrijas pacientiem bija zemāks (61 %) nekā pieaugušajiem, taču šis rādītājs netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu, pamatojoties uz iedarbības un atbildes reakcijas sakarību. Kobicistata farmakokinētika pediātrijas pacientiem, kas bija jaunāki par 12 gadiem vai kas svēra mazāk par 35 kg, nav izvērtēta.

### Nieru darbības traucējumi

HIV-1 neinficētiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) tika veikts kobicistata farmakokinētikas pētījums. Netika konstatētas nozīmīgas kobicistata farmakokinētikas atšķirības pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un veselīgiem cilvēkiem, kas atbilst zēlam kobicistata klīrensam nierēs.

### Aknu darbības traucējumi

Kobicistats metabolizējas un izdalās galvenokārt caur aknām. HIV-1 neinficētiem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem tika veikts kobicistata farmakokinētikas pētījums (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Netika konstatētas klīniski nozīmīgas kobicistata farmakokinētikas atšķirības pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un veselīgiem cilvēkiem. Nav

nepieciešama kobicistata devu pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Nav pētīta kobicistata farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

### B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa koinfekcija

Kobicistata farmakokinētika pacientiem ar B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa koinfekciju nav pilnībā izvērtēta.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem netika novērota teratogēniska iedarbība. Pētījumā ar žurkām devas, kas radīja nozīmīgu toksicitāti mātei, izraisīja mugurkaula un augļa krūšu kaula osifikācijas izmaiņas.

Pētījumi ar trušiem *ex vivo* un pētījumi ar suņiem *in vivo* liecina, ka vismaz 10 reižu lielākā vidējā koncentrācijā, nekā tika sasniegta cilvēkiem pēc ieteicamās 150 mg dienas devas lietošanas, kobicistatam piemīt vāji izteiktas spējas izraisīt QT intervāla pagarināšanos un tas var izraisīt arī nelielu PR intervāla pagarināšanos un kreisā kambara funkcijas samazināšanos.

Kobicistata ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumā ar žurkām tika konstatēts šiem dzīvniekiem specifisks tumorogēns potenciāls, kas netiek uzskatīts par būtisku cilvēkiem. Ilgtermiņa pētījums ar pelēm neuzrādīja nekādu iespējamu kancerogenitāti.

Aktīvā viela kobicistats ir noturīga apkārtējā vidē.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Silīcija dioksīds  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Magnija stearāts  
Mikrokristāliskā celuloze

#### Apvalks

Saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E110)  
Makrogols 3350 (E1521)  
Polivinilspirts (daļēji hidrolizēts) (E1203)  
Talks (E553B)  
Titāna dioksīds (E171)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari, satur 30 apvalkotās tabletes un silikagēla mitruma absorbentu.

Iepakojumu lielumi ir šādi: 1 pudele ar 30 apvalkotām tabletēm vai 3 pudeles ar 30 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Īrija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. gada 19. septembrī  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. 26. jūlijā

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES UN KARTONA KASTĪTES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tybost 150 mg apvalkotās tabletes  
cobicistatum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg kobicistata.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu FCF alumīnija laku (E110). **Stikāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes  
90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/872/001 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/13/872/002 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tybost [tikai uz ārējā iepakojuma]

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.[Tikai uz ārējā iepakojuma]

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}  
SN: {numurs}  
NN: {numurs}  
[Tikai uz ārējā iepakojuma]

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Tybost 150 mg apvalkotās tabletes cobicistatum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Tybost un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tybost lietošanas
3. Kā lietot Tybost
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tybost
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Tybost un kādam nolūkam tās/to lieto

Tybost satur aktīvo vielu kobicistatu.

Tybost ir paredzēts cilvēka imūndeficīta vīrusa-1 (HIV-1), kas izraisa iegūto imūndeficīta sindromu (AIDS), ārstēšanā. To lieto HIV-1 inficētiem pieaugušajiem un pusaudžiem, sākot no 12 gadu vecuma:

- kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg (lietojot vienlaicīgi ar 300 mg atazanavīra);
- kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg (lietojot vienlaicīgi ar 800 mg atazanavīra).

Tybost iedarbojas kā atazanavīra un darunavīra **pastiprinātājs** (*uzlabotājs*), lai uzlabotu to iedarbību (skatīt šīs lietošanas instrukcijas 3. punktu).

**Tybost neārstē HIV tiešā veidā, bet pastiprina atazanavīra un darunavīra līmeni asinīs.** Tās palēnina atazanavīra un darunavīra sadalīšanos, tādējādi ļaujot tām saglabāties ķermenī ilgāk.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Tybost lietošanas

**Nelietojiet Tybost šādos gadījumos**

- **Ja Jums ir alerģija pret kobicistatu** vai kādu citu (lietošanas instrukcijas 6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **Ja Jūs lietojat kādas no zālēm, kas satur šādas vielas:**
  - **alfuzosīnu**, palielinātas prostatas ārstēšanai;
  - **amiodaronu, hinidīnu**, neregulāras sirdsdarbības korekcijai;
  - **dabigatrāns** (asins recekļu novēršanai un ārstēšanai);
  - **karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu**, krampju lēkmju novēršanai;
  - **rifampicīnu**, tuberkulozes un citu infekciju novēršanai un ārstēšanai;
  - **dihidroergotamīnu, ergometrīnu, ergotamīnu**, migrēnas tipa galvassāpju ārstēšanai;
  - **asinszāli** (*hypericum perforatum*), augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai;
  - **lovastatīnu, simvastatīnu**, holesterīna līmeņa mazināšanai asinīs;
  - **pimozīdu, lurazidonu**, neaplastu domu vai izjūtu ārstēšanai;



- **sildenafilu**, plaušu hipertensijas ārstēšanai – tā ir plaušu slimība, kas izpaužas ar elpošanas traucējumiem;
- **midazolāmu** (lietots perorāli), **triazolāmu**, miega traucējumu un/vai trauksmes mazināšanai.

→ **Ja kaut kas no augstāk minētā attiecas uz Jums, nelietojiet Tybost un nekavējoties informējiet ārstu.**

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Tybost lietošanas laikā Jums jāatrodas ārsta uzraudzībā.

Lietojot šīs zāles, **Jūs joprojām varat nodot HIV infekciju citiem**, kaut arī risks tiek samazināts, izmantojot efektīvu pretretrovīrusu terapiju. Konsultējieties ar ārstu par to kādi piesardzības pasākumi ir nepieciešami, lai nepieļautu citu cilvēku inficēšanu. Ar šīm zālēm nevar izārstēt HIV infekciju tiešā veidā. Jums joprojām var rasties infekcijas vai citas slimības, kas saistītas ar HIV infekciju. Tāpēc Jums ir regulāri jāsažinās ar ārstu.

### **Pirms Tybost lietošanas konsultējieties ar ārstu:**

- **Ja lietojat citu proteāzes inhibitoru.** Tybost lietojot ar atazanavīru vai darunavīru, nedrīkst lietot ar citām pretvīrusu zālēm, kuru iedarbību nepieciešams pastiprināt.
- **Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir vai ir bijušas nieru slimības vai analizēs uzrādītas problēmas ar nierēm.** Jūsu ārsts rūpīgi apsvērs, vai Jūs ārstēt ar Tybost.
- **Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir vai ir bijušas smagas pakāpes aknu slimības vai analizēs uzrādītas problēmas ar aknām.** Jūsu ārsts rūpīgi apsvērs, vai Jūs ārstēt ar Tybost

→ **Ja kaut kas no augstāk minētā attiecas uz Jums, pirms Tybost lietošanas konsultējieties ar ārstu.**

### **Bērni un pusaudži**

**Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 12 gadu vecumam vai bērniem, kuri sver mazāk par 35 kg (vai 40 kg), kā paskaidrots šīs lietošanas instrukcijas 3. punktā.** Tybost lietošana bērniem līdz 12 gadu vecumam vai bērniem, kuri sver mazāk par 35 kg, līdz šim nav pētīta.

### **Citas zāles un Tybost**

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.** Lietojot Tybost, var rasties mijiedarbība ar citām vielām. Tā rezultātā Tybost vai citu vielu daudzumu asinīs var tikt ietekmēts. Tas var traucēt normālu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Dažos gadījumos ārsts vēlēšies pielāgot devu vai pārbaudīt zāļu koncentrāciju Jūsu asinīs.

### **Ir dažas zāles, kuras nekad nedrīkst lietot, ja lietojat Tybost.**

Tās ir minētas iepriekš sadaļā „Nelietojiet Tybost šādos gadījumos - Ja Jūs lietojat kādas no zālēm, kas satur šādas vielas”.

### **Zāles HIV infekcijas ārstēšanai:**

Tybost nedrīkst lietot ar citām zālēm, kurās ir šādas sastāvdaļas:

- **ritonavīrs;**
- **kobicistats.**

Pastāstiet ārstam, ja lietojat šādas zāles

- **citu proteāzes inhibitoru;**

- efavirenu;
- etravirīnu;
- nevirapīnu;
- maraviroku.

→ Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat kādu no šīm HIV ārstēšanai paredzētajām zālēm.

#### Citu veidu zāles:

- **ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols un flukonazols**, zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai;
- **klaritromicīns un rifabutīns**, zāles baktēriju infekciju ārstēšanai, ieskaitot tuberkulozi;
- **dasatinībs, nilotinībs, vinblastīns un vinkristīns**, zāles vēža ārstēšanai;
- **kortikosteroīdi**, ieskaitot: **betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu**. Šīs zāles lieto alerģiju, astmas, iekaisīgu zarnu slimību, acu, locītavu un muskuļu iekaisumu, kā arī citu iekaisumu ārstēšanai. Ja nav iespējams lietot alternatīvas zāles, šīs zāles drīkst lietot tikai tad, ja ir veikts medicīniskais izvērtējums un Jūsu ārsts rūpīgi uzrauga kortikosteroīdu izraisītās blakusparādības;
- **metformīns**, zāles 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai;
- **perorālie vai implantētie hormonālie kontracepcijas līdzekļi**, ko lieto, lai izvairītos no grūtniecības;
- **amlodipīns, digoksīns, diltiazēms, dizopiramīds, felodipīns, flekainīds, lidokaīns, metoprolols, meksiletīns, nikardipīns, nifedipīns, propafenons, timolols un verapamils**, zāles sirds slimību ārstēšanai;
- **bosentāns**, zāles plaušu hipertensijas ārstēšanai;
- **apiksabāns, edoksabāns, rivaroksabāns un varfarīns**, zāles asins recekļu novēršanai un ārstēšanai;
- **salmeterols**, zāles astmas ārstēšanai;
- **atorvastatīns, fluvastatīns, pitavastatīns, pravastatīns un rosuvastatīns**, zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- **sildenafilīns un vardenafilīns**, zāles impotences ārstēšanai, un **tadalafilīns**, zāles impotences un plaušu hipertensijas ārstēšanai;
- **trazodons**, zāles depresijas ārstēšanai;
- **ciklosporīns, sirolīms un takrolīms**, zāles organisma imūnās atbildes reakcijas kontrolei pēc transplantācijas;
- **buspīrons, klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, perfenazīns, risperidons, tioridazīns, zolpidēms**, zāles nervu sistēmas slimību ārstēšanai;
- **kolhicīns**, zāles podagras ārstēšanai.

→ Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat kādu no šīm zālēm.

→ Pastāstiet ārstam, ja lietojat šīs vai jebkādas citas zāles. Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu.

#### Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- **Ja esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, nekavējoties pastāstiet ārstam.** Sievietes grūtniecības laikā nedrīkst lietot Tybost ar atazanavīru vai darunavīru. Šo zāļu daudzums Jūsu asinīs grūtniecības laikā var samazināties, un to iedarbība var būt neatbilstoša.
- **Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Tybost.** Nav zināms, vai šo zāļu aktīvā viela var izdalīties cilvēkam ar mātes pienu. Ja Jūs esat inficēta ar HIV, ieteicams nebarot bērnu ar krūti, lai izvairītos no vīrusa nokļūšanas bērna organismā ar mātes pienu.

## Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Daži pacienti ziņojuši par reiboni, lietojot Tybost kopā ar atazanavīru vai darunavīru. Ja Jums Tybost lietošanas laikā rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet ierīces vai mehānismus.

## Tybost satur saulrieta dzelteno FCF alumīnija laku (E110)

**Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir alerģija pret saulrieta dzelteno FCF alumīnija laku (E110).** Tybost satur saulrieta dzelteno FCF alumīnija laku, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

### 3. Kā lietot Tybost

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

#### Ieteicamā deva pieaugušajiem:

- **viena tablete katru dienu iekšķīgi kopā ar uzturu.** Nekošļāt, nesasmalcināt un nesadalīt tableti.
- **Tybost jālieto kopā ar atazanavīru (300 mg) vai darunavīru (800 mg).**

#### Ieteicamā deva pusaudžiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem:

- **viena tablete katru dienu iekšķīgi kopā ar uzturu.** Nekošļāt, nesasmalcināt un nesadalīt tableti;
- ja Tybost lieto ar **atazanavīru (300 mg)**, pusaudžiem **jāsver vismaz 35 kg**;
- ja Tybost lieto ar **darunavīru (800 mg)**, pusaudžiem **jāsver vismaz 40 kg**.

**Vienmēr lietojiet ārsta ieteikto devu.** Tas nepieciešams, lai nodrošinātu zāļu pilnīgu efektivitāti. Nemainiet devu, ja to darīt nav ieteicis ārsts.

#### Ja esat lietojis Tybost vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis Tybost vairāk par ieteikto devu, Jūs esat pakļauts paaugstinātam šo zāļu blakusparādību riskam (skatīt 4. punktu šajā lietošanas instrukcijā).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Paņemiet tablešu pudeli līdzi, tādējādi Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

#### Ja esat aizmirsis lietot Tybost

Ir svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu Tybost devu.

Ja esat izlaidis Tybost devu un to ievērojāt:

- **12 stundu laikā** kopš paredzētā Tybost lietošanas laika, ieņemiet tableti, cik ātri vien iespējams. Vienmēr lietojiet tableti kopā ar uzturu. Lietojiet nākamo devu kā paredzēts kopā ar atazanavīru vai darunavīru;
- **pēc 12 stundām vai vēlāk** pēc paredzētā Tybost lietošanas laika, nelietojiet nokavēto devu. Nogaidiet un lietojiet nākamo devu kopā ar uzturu paredzētajā laikā.

#### Nepārtrauciet lietot Tybost

**Nepārtrauciet Tybost lietošanu, vispirms neapspriežoties ar savu ārstu.** Tybost un atazanavīra vai darunavīra lietošanas pārtraukšana var samazināt turpmākās Jūsu ārsta nozīmētās ārstēšanas iedarbību.

**Vienmēr nodrošiniet pietiekamus Tybost krājumus.** Kad Jūsu rīcībā esošais Tybost daudzums ir samazinājies, vērsieties pie ārsta vai farmaceita.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārstējot HIV infekciju, ne vienmēr ir iespējams noteikt, vai nevēlamās blakusparādības ir Tybost, citu vienlaicīgi lietoto zāļu vai pašas HIV infekcijas sekas. Lietojot Tybost kopā ar atazanavīru, var rasties šādas blakusparādības.

##### **Ļoti bieži sastopamas blakusparādības**

*(var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)*

- slikta dūša (*nelabums*);
- iedzeltena āda un/vai acis (*dzelte*).

##### **Bieži sastopamas blakusparādības**

*(var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)*

- augsts cukura līmenis asinīs (*hiperglikēmija*);
- palielināta ēstgriba, traucēta garšas sajūta, sausa mute;
- galvassāpes, reibonis;
- vemšana, caureja, sāpes vēderā, gremošanas problēmas, kas pēc maltītes izraisa sāpes (*dispepsija*), uzpūšanās sajūta, gāzes (*vēdera pūšanās*);
- bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (*hiperbilirubinēmija*);
- izsitumi;
- miega traucējumi, neparasti sapņi, miegainība, nogurums (*nespēks*).

##### **Retāk sastopamas blakusparādības**

*(var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)*

- asinis urīnā (*hematūrija*);
- olbaltumvielas urīnā (*proteīnūrija*);
- nomāktības sajūta;
- nieze;
- sāpoši muskuļi, vājums;
- nierakmeņi;
- drudzis;
- miega traucējumi.

##### **Ziņošana par blakusparādībām**

**Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.** Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

Plašāku informāciju par atazanavīra vai darunavīra blakusparādībām skatīt šo zāļu lietošanas instrukcijās.

#### 5. Kā uzglabāt Tybost

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Tybost satur**

**Aktīvā viela ir** kobicistats. Katra apvalkotā tablete satur 150 mg kobicistata.

### **Citas sastāvdaļas ir**

#### *Tabletes kodols:*

Kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze, silīcija dioksīds.

#### *Apvalks*

Saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E110), makrogols 3350 (E1521), polivinilspirts (daļēji hidrolizēts) (E1203), talks (E553B), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (skatīt šīs instrukcijas 2. punktu).

### **Tybost ārējais izskats un iepakojums**

Tybost apvalkotās tabletes ir oranžas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes, ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un gludu otru pusi.

Tybost ir pieejams pudelēs pa 30 tabletēm (ar silikagēla paciņu vai cilindru, kas jāglabā pudelē, lai tabletes pasargātu no mitruma). Silikagēla mitruma absorbents atrodas atsevišķā paciņā vai cilindrā, un to nedrīkst norīt.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi: kartona kastītes, kuras satur 1 pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm un kartona kastītes, kuras satur 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Īrija

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**Belgiē/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Latvija**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 262 8702

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd.

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

#### **IV PIELIKUMS**

### **ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS**



## Zinātniskie secinājumi

Nemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par kobicistata PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Šajā ziņošanas periodā *Momper et al.* publicēja rakstu " Atazanavīra, kas pastiprināts ar kobicistatu, farmakokinētika grūtniecības un pēcdzemdību laikā " (*Pharmacokinetics of Atazanavir Boosted with Cobicistat During Pregnancy and Postpartum*), IDSA 2019 {*Momper 2019*}, kurā aprakstīti pētījuma IMPAACT P1026s rezultāti. Šajā pētījumā ziņotie farmakokinētikas dati uzrādīja vājāku kobicistata (COBI) un atazanavīra (ATV) , ja kobicistats (COBI) tika lietots kā ATV pastiprinātājs , iedarbību grūtniecības laikā, īpaši otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī, salīdzinājumā ar iedarbību pēcdzemdībām . Šī atrade saskanēja ar iepriekšējiem pētījumiem, kas uzrādīja vājāku elvitegravīra (EVG) un darunavīra (DRV) iedarbību pēc to lietošanas kopā ar COBI kā pastiprinātāju grūtniecības laikā {*Best 2017, Momper 2018*}.

COBI pamatdati (*Company Core Data Sheet – CCDS*) tika iepriekš atjaunināti, iekļaujot paziņojumu par to, ka grūtniecības laikā ir ziņots par vājāku COBI iedarbību, un par vajadzību cieši uzraudzīt vīrusu slodzi grūtniecēm (ziņots iepriekšējā COBI PADZ [2017. gada 27. augusts – 2018. gada 26. augusts]). Šo iemeslu dēļ RAĪ ir iesniedzis priekšlikumu atjaunināt COBI zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju, kas tika apstiprināti ar nelielām izmaiņām.

Jāatzīmē, ka šis priekšlikums atjaunināt Tybost zāļu informāciju atbilst iepriekš apstiprinātajam atjauninājumam par lietošanu grūtniecības laikā, attiecībā uz darunavīra un kobicistata lietošanu grūtniecības laikā (procedūra EMEA/H/C/002572/WS1401/0044), un nesēn apstiprinātajam atjauninājumam par lietošanu grūtniecības laikā EVOTAZ (atazanavīrs/kobicistats) zāļu informācijā (procedūra EMEA/H/C/003904/II/0030).

Tāpēc, un atbilstoši RAĪ ierosinājumam, tiek atjaunināta kobicistatu saturošo zāļu lietošanas instrukcija un zāļu apraksts, lai pievienotu brīdinājumu neuzsākt atazanavīra/kobicistata lietošanu grūtniecības laikā un nepieciešamību pāriet uz alternatīvu terapijas shēmu sievietēm, kurām atazanavīra/kobicistata terapijas laikā iestājas grūtniecība. Šo iemeslu dēļ, ieteikums lietot kobicistatu un atazanavīru grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais ieguvums atsver iespējamo risku auglim un mātei, ir jādzēš.

*CHMP* piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

## Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par kobicistatu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu(-as) kobicistatu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.