

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Tybost 150 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kobicistata.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 59 mikrogramov barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Oranžna, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta s premerom 10,3 mm, z vtisnjenim znakom "GSI" na eni strani tablete in brez oznak na drugi strani tablete.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tybost je indicirano kot farmakokinetični ojačevalec atazanavirja 300 mg enkrat na dan ali darunavirja 800 mg enkrat na dan kot del protiretrovirusnega kombiniranega zdravljenja pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti 1 (HIV-1), ki:

- tehtajo najmanj 35 kg, ob sočasnem dajanju atazanavirja, ali
- tehtajo najmanj 40 kg, ob sočasnem dajanju darunavirja.

Glejte poglavja 4.2, 4.4, 5.1 in 5.2.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo mora začeti zdravnik, ki že ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

#### Odmerjanje

Zdravilo Tybost se uporablja v kombinaciji z atazanavirjem ali darunavirjem, zato glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za atazanavir ali darunavir.

Zdravilo Tybost se jemlje peroralno enkrat na dan s hrano.

Odmerek zdravila Tybost in zaviralca proteaze, ki se daje sočasno, atazanavirja ali darunavirja, je predstavljen v preglednicah 1 in 2.

#### **Preglednica 1: Režim odmerjanja pri odraslih**

Odmerek zdravila Tybost	Odmerek zaviralca proteaze HIV-1
150 mg enkrat na dan	atazanavir 300 mg enkrat na dan
	darunavir 800 mg enkrat na dan

## Preglednica 2: Režim odmerjanja pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki tehtajo $\geq 35$ kg

Telesna masa (kg)	Odmerek zdravila Tybost	Odmerek zaviralca proteaze HIV-1
$\geq 40$	150 mg enkrat na dan	atazanavir 300 mg enkrat na dan darunavir 800 mg enkrat na dan
35 do $< 40$	150 mg enkrat na dan	atazanavir 300 mg enkrat na dan

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Tybost v roku 12 ur od časa, ko ga običajno vzame, naj bolnik vzame zdravilo Tybost s hrano takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljuje s svojim običajnim režimom odmerjanja v kombinaciji z atazanavirjem ali darunavirjem. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Tybost za več kot 12 ur, naj bolnik ne nadomesti izpuščenega odmerka in preprosto nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši*

Podatkov, na osnovi katerih bi lahko priporočili odmerke za bolnike, starejše od 65 let, ni na voljo (glejte poglavje 5.2).

#### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z ledvično okvaro, vključno s tistimi z hudo ledvično okvaro, prilagoditev odmerka kobicistata ni potrebna. Kobicistata niso preučili pri bolnikih, ki so na dializi, zato priporočil za te bolnike ni mogoče dati.

Pokazalo se je, da kobicistat zmanjšuje ocenjeni očistek kreatinina zaradi zaviranja tubularne sekrecije kreatinina. Kobicistata ni dovoljeno uvesti pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 70 ml/min, če je treba za katero od sočasno uporabljenih učinkovin (npr. emtricitabin, lamivudin, tenofovirdizoproksil ali adefovir) odmerek prilagajati na podlagi očistka kreatinina. Glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2.

#### *Jetрна okvara*

Pri bolnikih z blago (stopnja A po Child-Pughu) ali zmerno (stopnja B po Child-Pughu) jetrno okvaro prilagoditev odmerka kobicistata ni potrebna. Kobicistata niso preučili pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnje C po Child-Pughu). Zato se uporabe zdravila Tybost pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost kobicistata, dajanega sočasno z atazanavirjem pri otrocih, starih od 0 do manj kot 12 let ali ki tehtajo manj kot 35 kg, nista bili dokazani. Varnost in učinkovitost kobicistata, dajanega sočasno z darunavirjem pri otrocih, starih od 0 do manj kot 12 let ali ki tehtajo manj kot 40 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### *Nosečnost*

Zdravljenje s kobicistatom in atazanavirjem ali darunavirjem med nosečnostjo povzroči manjšo izpostavljenost atazanavirju ali darunavirju. Zato se zdravljenje s kobicistatom in atazanavirjem ali darunavirjem ne sme uvesti med nosečnostjo; ženske, ki med zdravljenjem s kobicistatom in atazanavirjem ali darunavirjem zanosijo, pa morajo preiti na drug režim (glejte poglavji 4.4 in 4.6). Kot alternativni režim lahko prideta v poštev darunavir/ritonavir.

### Način uporabe

Zdravilo Tybost se jemlje peroralno, enkrat dnevno s hrano (glejte poglavje 5.2). Filmsko obložene tablete se ne sme žvečiti ali zdrobiti.

## 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno dajanje je kontraindicirano z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih so povišane koncentracije v plazmi povezane z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi dogodki. Zdravila Tybost se zato ne sme dajati sočasno z zdravili, ki med drugim vsebujejo naslednje (glejte poglavji 4.4 in 4.5):

- antagonisti adenoreceptorjev alfa 1: alfuzosin
- antiaritmiki: amiodaron, kinidin
- derivati ergot-alkaloidov: dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin
- zaviralci HMG Co-A reduktaze: lovastatin, simvastatin
- nevroleptiki/antipsihotiki: pimoziid/lurasidon
- zaviralci PDE-5: sildenafil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije
- sedativi/hipnotiki: peroralno uporabljeni midazolam, triazolam

Sočasno dajanje je kontraindicirano z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A zaradi potencialne izgube terapevtskega učinka. Zdravila Tybost se zato ne sme dajati sočasno z zdravili, ki med drugim vsebujejo naslednje (glejte poglavji 4.4 in 4.5):

- antikonvulzanti: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami: rifampicin
- zdravila rastlinskega izvora: šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Sočasno dajanje z dabigatran eteksilatom, substratom P-glikoproteina (P-gp), je kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Kobicistat je močan zaviralec encimskega mehanizma CYP3A in substrat CYP3A.

Pri sočasni uporabi s kobicistatom so opazili zvišanje koncentracije zdravil v plazmi, ki jih presnavlja CYP3A (vključno z atazanavirjem in darunavirjem). Višje koncentracije sočasno danih zdravil lahko povzročijo povečan ali podaljšan terapevtski učinek ali neželene učinke. Pri zdravilih, ki jih presnavlja CYP3A, lahko te višje koncentracije v plazmi povzročijo resne in/ali življenjsko nevarne dogodke (glejte poglavje 4.3).

Sočasno dajanje kobicistata z zdravili, ki inducirajo CYP3A, je kontraindicirano ali se ne priporoča (glejte poglavji 4.3 in 4.5), ker lahko zmanjšanje plazemskih koncentracij kobicistata v plazmi vodi v ravni, ki ne zadoščajo za doseganje ustrezne farmakokinetične okrepitev atazanavirja ali darunavirja.

Sočasno dajanje kobicistata z zdravili, ki zavirajo CYP3A, lahko zniža očistek kobicistata, kar vodi v zvišane koncentracije kobicistata v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Kobicistat je šibak zaviralec CYP2D6, ki ga v manjšem obsegu presnavlja CYP2D6. Sočasna uporaba s kobicistatom lahko poviša koncentracije zdravil v plazmi, ki jih presnavlja CYP2D6 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Kobicistat zavira prenašalce P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 in OATP1B3. Sočasna uporaba kobicistata pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki so substrati teh prenašalcev, lahko povzroči zvišanje koncentracij sočasno danih zdravil v plazmi (glejte poglavje 4.5).

V nasprotju z ritonavirjem kobicistat ni induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali UGT1A1. Pri prehodu s farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja na kobicistat je prva dva tedna zdravljenja s kobicistatom potrebna previdnost, zlasti, če so bili odmerki katerega koli sočasno

uporabljenega zdravila med uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega ojačevalca titrirani ali prilagojeni (glejte poglavje 4.5).

#### *Zahteve po kontracepciji*

Pri sočasnem dajanju drospirenona/etinilestradiola in darunavirja/kobicistata so koncentracije etinilestradiola v plazmi znižane. Kadar se kontraceptivi, ki temeljijo na estrogenu, dajejo sočasno z darunavirjem/kobicistatom, se priporoča druge ali dodatne kontracepcijske ukrepe.

Po dajanju drospirenona/etinilestradiola z atazanavirjem/kobicistatom ali z darunavirjem/kobicistatom so koncentracije drospirenona v plazmi povišane. Če se drospirenon/etinilestradiol daje sočasno z atazanavirjem/kobicistatom ali darunavirjem/kobicistatom, se priporoča klinično spremljanje zaradi potencialnega pojava hiperkaliemije.

Za priporočila glede uporabe atazanavirja/kobicistata ali darunavirja/kobicistata z drugimi peroralnimi kontraceptivi ni razpoložljivih podatkov. Razmisliti je treba o drugih oblikah kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

#### *Sočasno dajanje zdravila Tybost s protiretrovirusnimi zdravili*

Zdravilo Tybost je treba uporabiti z bodisi atazanavirjem 300 mg enkrat na dan ali darunavirjem 800 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Varnost in učinkovitost uporabe kobicistata z bodisi atazanavirjem ali darunavirjem, če se uporabljata v drugih režimih odmerjanja, nista bili dokazani. Podatki o protivirusni učinkovitosti iz randomiziranih kontroliranih študij so na voljo samo za atazanavir, okrepljen s kobicistatom, ne pa tudi za darunavir, okrepljen s kobicistatom (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Zdravila Tybost se ne sme uporabljati kot farmakokinetični ojačevalec katerih koli drugih zaviralcev proteaze HIV-1 ali protiretrovirusnih zdravil, ki jih je treba okrepiti, ker priporočil za takšno sočasno odmerjanje niso opredelili in lahko vodi v nezadostne ravni protiretrovirusnega(ih) zdravil(a) v plazmi, kar vodi v izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence (glejte poglavje 4.2).

Kobicistat se sočasno z atazanavirjem ali darunavirjem ne sme uporabljati v kombinaciji z drugo protiretrovirusno učinkovino, ki jo je treba farmakokinetično okrepiti s sočasnim odmerjanjem zaviralca CYP3A4 za doseganje želenih terapevtskih koncentracij v plazmi (tj. z drugim zaviralcem proteaze). Priporočil za odmerjanje za takšne kombinacije niso opredelili in sočasno dajanje lahko vodi v zmanjšanje plazemskih koncentracij atazanavirja, darunavirja in/ali drugih protiretrovirusnih učinkovin, ki jih je treba farmakokinetično okrepiti, kar vodi v izgubo protivirusne aktivnosti in razvoj rezistence.

Zdravila Tybost se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili, ki vsebujejo kobicistat, ali z ritonavirjem zaradi podobnih učinkov kobicistata in ritonavirja na encim CYP3A.

#### Učinki na ocenjeni očitek kreatinina

Pokazalo se je, da kobicistat zmanjšuje ocenjeni očitek kreatinina zaradi zaviranja tubularne sekrecije kreatinina. Ta učinek na serumski kreatinin, ki povzroči zmanjšanje ocenjenega očistka kreatinina, je treba upoštevati pri dajanju kobicistata bolnikom, pri katerih se ocenjeni očitek kreatinina uporablja kot smernica za vodenje njihove klinične obravnave, vključno s prilagajanjem sočasno odmerjanih zdravil.

Zdravila Tybost ni dovoljeno uvesti pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 70 ml/min, če je treba za eno ali več sočasno dajanih učinkovin odmerek prilagajati na podlagi očistka kreatinina (npr. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridizoproksil ali adefovir). Glejte poglavji 4.2, 4.8 in 5.2.

Trenutni podatki ne zadoščajo za ugotovitev, ali je sočasna uporaba tenofoviridizoproksila in kobicistata povezana z večjim tveganjem za neželene učinke na ledvice v primerjavi z režimi, ki vključujejo tenofoviridizoproksil brez kobicistata.

## Bolezni jeter

Kobicistata niso proučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnja C po Child-Pughu). Zato se uporabe zdravila Tybost pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

## Nosečnost

Dokazano je bilo, da ima zdravljenje s kobicistatom in atazanavirjem ali darunavirjem med drugim in tretjim trimestrom nosečnosti za posledico manjšo izpostavljenost atazanavirju ali darunavirju v primerjavi s poporodnim obdobjem. Ravni kobicistata se zmanjšajo in morda ne zagotovijo zadostne okrepiteve. Pomembno zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju ali darunavirju lahko povzroči virološki neuspeh in povečano tveganje za prenos okužbe s HIV z matere na otroka. Zato se zdravljenje s kobicistatom in atazanavirjem ali darunavirjem ne sme uvesti med nosečnostjo; ženske, ki med zdravljenjem s kobicistatom in atazanavirjem ali darunavirjem zanosijo, morajo preiti na drug režim (glejte poglavji 4.2 in 4.6). Kot alternativni režim lahko pride v poštev dajanje darunavirja z majhnimi odmerki ritonavirja.

## Pomožne snovi

Zdravilo Tybost vsebuje azobarvilo sončno rumenno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Kobicistat je močan zaviralec encimskega mehanizma CYP3A in substrat CYP3A. Pri sočasni uporabi s kobicistatom so opazili zvišanje koncentracije zdravil v plazmi, ki jih presnavlja CYP3A (vključno z atazanavirjem in darunavirjem).

Kobicistat je šibak zaviralec CYP2D6, ki ga v manjšem obsegu presnavlja CYP2D6. Sočasna uporaba s kobicistatom lahko poviša koncentracije zdravil v plazmi, ki jih presnavlja CYP2D6 (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Kobicistat zavira prenašalce P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 in OATP1B3. Sočasna uporaba zdravila Tybost z zdravili, ki so substrati teh prenašalcev, lahko povzroči zvišanje koncentracij sočasno dajanih zdravil v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Ne pričakuje se, da bi kobicistat zaviral CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ali CYP2C19.

Ne pričakuje se, da bi kobicistat induciral CYP3A4 ali P-gp (MDR1).

V nasprotju z ritonavirjem kobicistat ni induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali UGT1A1. Pri prehodu s farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja na kobicistat je prva dva tedna zdravljenja z zdravilom Tybost potrebna previdnost, zlasti, če so bili odmerki sočasno uporabljenega zdravila med uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega ojačevalca titrirani ali prilagojeni (glejte poglavje 4.4).

## Kontraindicirana sočasna uporaba

Kaže, da so zdravila, ki jih izčrpno presnavlja CYP3A in imajo visoko presnovo prvega prehoda, ob sočasni uporabi s kobicistatom bolj občutljiva na velika povečanja izpostavljenosti. Sočasno dajanje kobicistata z zdravili, kot so dihidroergotamin, ergotamin, ergometrin, peroralno uporabljeni midazolam, triazolam, amiodaron, kinidin, pimozid, lurasidon, alfuzosin, simvastatin, lovastatin in sildenafil, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih so zvišane koncentracije v plazmi povezane z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi dogodki, je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Sočasno dajanje kobicistata in nekaterih zdravil, ki močno inducirajo CYP3A (kot so šentjanževka (*Hypericum perforatum*)), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) lahko povzroči zmanjšanje

koncentracij kobicistata v plazmi in posledično zmanjšanje okrepitve atazanavirja ali darunavirja, kar ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence (glejte poglavje 4.3).

#### Sočasna uporaba z drugimi zdravili ni priporočljiva

Sočasno dajanje kobicistata in nekaterih zdravil, ki zmerno do šibko inducirajo CYP3A, lahko povzroči zmanjšanje koncentracij kobicistata v plazmi in posledično zmanjšanje okrepitve atazanavirja ali darunavirja, kar ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence. To so med drugim etravirin, efavirenz, nevirapin in bosentan, vendar pa niso omejeni nanje (glejte preglednico 3).

Sočasno dajanje kobicistata in nekaterih zdravil, ki zavirajo CYP3A, lahko povzroči zvišanje koncentracij kobicistata v plazmi. To so med drugim itrakonazol, ketokonazol in vorikonazol (glejte preglednico 3).

Kobicistata se sočasno z atazanavirjem ali darunavirjem ne sme uporabljati v kombinaciji z drugo protiretrovirusno učinkovino, ki jo je treba farmakokinetično okrepiti s sočasnim odmerjanjem zaviralca CYP3A4 za doseganje želenih terapevtskih koncentracij v plazmi (tj. z drugim zaviralcem proteaze). Priporočil za odmerjanje za takšne kombinacije niso opredelili in sočasno dajanje lahko vodi v zmanjšanje plazemskih koncentracij atazanavirja, darunavirja in/ali drugih protiretrovirusnih učinkovin, ki jih je treba farmakokinetično okrepiti, kar vodi v izgubo protivirusne aktivnosti in razvoj rezistence.

#### Druge interakcije

Interakcije med kobicistatom in možnimi sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v preglednici 3 spodaj (zvišanje je označeno z znakom "↑", zmanjšanje z "↓", brez spremembe z "↔"). Opisane interakcije temeljijo na študijah interakcij zdravila ali na interakcijah, napovedanih na podlagi pričakovanega obsega interakcij in možnih resnih in/ali življenjsko nevarnih neželenih učinkov ali izgube učinkovitosti.

Ob sočasni uporabi z zdravilom Tybost za dodatne interakcije med zdravili in atazanavirjem ali darunavirjem glejte povzetek glavnih značilnosti teh dveh zdravil.

#### **Preglednica 3: Interakcije med kobicistatom in drugimi zdravili**

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Povprečna sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Priporočilo glede sočasne uporabe s kobicistatom 150 mg in atazanavirjem ali darunavirjem
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA</b>		
<b>Zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI, <i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>)</b>		
dizoproksiltenofovirat <sup>1</sup>	Pričakuje se, da bo sočasna uporaba dizoproksiltenofovira s kobicistatom zvišala koncentracije tenofovira v plazmi.  tenofovir: AUC: ↑ 23 % C <sub>max</sub> : ↑ 55 %	To zvišanje ne velja kot klinično pomembno in zaradi njega ni treba prilagoditi odmerka dizoproksiltenofovira.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Povprečna sprememba AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Priporočilo glede sočasne uporabe s kobicistatom 150 mg in atazanavirjem ali darunavirjem
<b>Drugi nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI, <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>):</b>		
efavirenz (600 mg enkratni odmerki)	Pričakuje se, da bo sočasna uporaba efavirenza in kobicistata zmanjšala koncentracije kobicistata v plazmi.  efavirenz: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↓ 13 % $C_{min}$ : ni določeno	Koncentracije atazanavirja ali darunavirja v plazmi se lahko zmanjšajo kot posledica zmanjšanja koncentracij kobicistata v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence. Sočasna uporaba se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
Etravirin	Interakcij niso preučili.  Pričakuje se, da bo sočasna uporaba etravirina in kobicistata zmanjšala koncentracije kobicistata v plazmi.	Koncentracije atazanavirja ali darunavirja v plazmi se lahko zmanjšajo kot posledica zmanjšanja koncentracij kobicistata v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence. Sočasna uporaba se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
Nevirapin	Interakcij niso preučili.  Pričakuje se, da bo sočasna uporaba nevirapina in kobicistata zmanjšala koncentracije kobicistata v plazmi.  Koncentracije nevirapina v plazmi se lahko pri sočasni uporabi s kobicistatom zvišajo.	Koncentracije atazanavirja ali darunavirja v plazmi se lahko zmanjšajo kot posledica zmanjšanja koncentracij kobicistata v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence. Sočasna uporaba se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
Rilpivirin	Interakcij niso preučili.  Pričakuje se, da bo sočasna uporaba rilpivirina in zdravila kobicistata zvišala koncentracije rilpivirina v plazmi.  Ne pričakuje se, da bi rilpivirin vplival na koncentracijo kobicistata v plazmi.	Pri sočasni uporabi atazanavirja/kobicistata ali darunavirja/kobicistata z rilpivirinom odmerka rilpivirina ni treba prilagajati.
<b>Antagonisti CCR5</b>		
Maravirok	Interakcij niso preučili.  Maravirok je substrat CYP3A, njegova koncentracija v plazmi pa se ob sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A zviša.	Pri sočasni uporabi maraviroka in zdravila Tybost morajo bolniki maravirok prejemati v odmerku 150 mg dvakrat na dan. Za več podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za maravirok.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ</b>		
<b>Antimikotiki</b>		
ketokonazol	Interakcij niso preučili.  Koncentracije ketokonazola in/ali kobicistata se lahko pri sočasni uporabi s kobicistata zvišajo.	Pri dajanju ketokonazola z zdravilom Tybost največji dnevni odmerek ketokonazola ne sme preseči 200 mg dnevno. Med sočasno uporabo je potrebna previdnost, priporoča pa se tudi klinično spremljanje.



Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Povprečna sprememba AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Priporočilo glede sočasne uporabe s kobicistatom 150 mg in atazanavirjem ali darunavirjem
itakonazol iorikonazol posakonazol flukonazol	Koncentracije itakonazola, flukonazola in posakonazola se lahko pri sočasnem dajanju s kobicistatom zvišajo.  Koncentracije vorikonazola se lahko pri sočasnem dajanju s kobicistatom zvišajo ali znižajo.	Pri sočasnem dajanju z zdravilom Tybost se priporoča klinično spremljanje.  Pri dajanju kobicistata največji dnevni odmerek itakonazola ne sme preseči 200 mg dnevno.  Vorikonazola se ne sme uporabiti, razen če se oceni, da so možne koristi večje od tveganj, povezanih z nepredvidljivim učinkom na koncentracije v plazmi.
<b>Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami</b>		
rifabutin (150 mg na vsaka dva dni)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	Sočasno dajanje rifabutina, močnega induktorja CYP3A, lahko pomembno zmanjša koncentracije kobicistata v plazmi.  kobicistat: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↓ 66 %  rifabutin: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  25-O-desacetil-rifabutin: AUC: ↑ 525 % $C_{max}$ : ↑ 384 % $C_{min}$ : ↑ 394 %	Sočasno dajanje kobicistata in rifabutina se ne priporoča. Če je ta kombinacija potrebna, je priporočeni odmerek rifabutina 150 mg trikrat tedensko na določene dni (na primer ponedeljek-sreda-petek). Upravičeno je povečano spremljanje neželenih učinkov, povezanih rifabutinom, vključno z nevtropenijo in uveitisom, zaradi pričakovane večje izpostavljenosti desacetil-rifabutinu. Dodatnega zmanjšanja odmerka rifabutina niso preučili. Vedeti je treba, da morda odmerek 150 mg dvakrat tedensko ne zagotavlja optimalne izpostavljenosti rifabutinu, kar ima lahko za posledico rezistenco na rifabutin in neuspeh zdravljenja.
<b>Makrolidni antibiotiki</b>		
klaritromicin	Interakcij niso preučili.  Koncentracije klaritromicina se lahko pri sočasnem dajanju kobicistata zvišajo.	Koncentracije klaritromicina se lahko pri sočasnem dajanju kobicistata zvišajo. Ob sočasnem dajanju z atazanavirjem/kobicistatom je treba razmisliti o uporabi drugih antibiotikov. Za priporočila o odmerjanju atazanavirja glejte povzetek glavnih značilnosti za atazanavir. Pri dajanju klaritromicina sočasno z darunavirjem/kobicistatom za priporočila o odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti za darunavir.
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE</b>		
dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin	Interakcij niso preučili.  Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju s kobicistatom zvišajo.	Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z zdravilom Tybost zvišajo, zaradi česar je možno povečanje neželenih učinkov, ki so običajno povezani s temi zdravili proti raku.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Povprečna sprememba AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Priporočilo glede sočasne uporabe s kobicistatom 150 mg in atazanavirjem ali darunavirjem
<b>GLUKOKORTIKOIDI</b>		
<b>Vsi kortikosteroidi razen tistih za dermalno uporabo</b>		
Kortikosteroidi, ki se primarno presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A (vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom).	Interakcij niso preučili.  Plazemske koncentracije teh zdravil se lahko ob sočasnem dajanju zdravila kobicistata povečajo, kar povzroči zmanjšanje serumskih koncentracij kortizola.	Sočasna uporaba kobicistata in kortikosteroidov, ki se presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A (npr. flutikazonpropionat in drugi inhalacijski ali nazalni kortikosteroidi), lahko poveča tveganje za razvoj sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvičnih žlez.  Sočasna uporaba s kortikosteroidi, ki se presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A, se ne priporoča, razen kadar možne koristi za bolnika odtehtajo tveganje. V tem primeru je treba bolnike spremljati glede pojava sistemskih kortikosteroidnih učinkov. Zlasti pri dolgotrajni uporabi je treba premisliti o uporabi drugih kortikosteroidov, ki so manj odvisni od presnove s pomočjo encimov CYP3A, npr. beklometazona za intranazalno uporabo ali inhaliranje.
<b>PERORALNI ANTIDIABETIKI</b>		
metformin	Interakcij niso preučili.  Kobicistat reverzibilno zavira MATE1 in koncentracije metformina se lahko pri sočasnem dajanju s kobicistatom zvišajo.	Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Tybost, se priporoča skrbno spremljanje in prilagoditev odmerka metformina.
<b>NARKOTIČNI ANALGETIKI</b>		
metadon	metadon: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔	Prilagoditev odmerka metadona ni potrebna.
buprenorfin/nalokson	buprenorfin: AUC: ↑ 35 % $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 66 %  nalokson: AUC: ↓ 28 % $C_{max}$ : ↓ 28 %	Prilagoditev odmerka kobicistata ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Povprečna sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Priporočilo glede sočasne uporabe s kobicistatom 150 mg in atazanavirjem ali darunavirjem
<b>PERORALNI KONTRACIPTIVI</b>		
drospirenon/etinilestradiol (3 mg/0,02 mg enkratni odmerki)/darunavir (800 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	drospirenon: AUC: ↑ 58 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NI  etinilestradiol: AUC: ↓ 30 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NI	Pri sočasnem dajanju drospirenona/etinilestradiola in darunavirja/kobicistata so koncentracije etinilestradiola v plazmi znižane. Kadar se kontraceptivi, ki temeljijo na estrogenu, dajejo sočasno z darunavirjem/kobicistatom, se priporoča druge ali dodatne kontracepcijske ukrepe.  Po dajanju drospirenona/etinilestradiola z darunavirjem/kobicistatom so koncentracije drospirenona v plazmi povišane. Če se drospirenon/etinilestradiol daje sočasno z darunavirjem/kobicistatom, se priporoča klinično spremljanje zaradi potencialnega pojava hiperkaliemije.
drospirenon/etinilestradiol (3 mg/0,02 mg enkratni odmerki)/atazanavir (300 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	drospirenon: AUC: ↑ 130 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NI  etinilestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NI	Po dajanju drospirenona/etinilestradiola z atazanavirjem/kobicistatom so koncentracije drospirenona v plazmi povišane. Če se drospirenon/etinilestradiol daje sočasno z atazanavirjem/kobicistatom, se priporoča klinično spremljanje zaradi potencialnega pojava hiperkaliemije.
norgestimat/ etinilestradiol	Interakcij niso preučili.  Sočasno dajanje s kobicistatom lahko vpliva na koncentracije norgestimata.	Podatki za priporočila o uporabi darunavirja/kobicistata ali atazanavirja/kobicistata z drugimi peroralnimi kontraceptivi kot je drospirenon/etinilestradiol niso na voljo.  Uporabiti je treba druge oblike kontracepcije.
<b>ANTIARITMIKI</b>		
dizopiramid flekainid sistemski lidokain meksiletin propafenon	Interakcij niso preučili.  Koncentracije teh antiaritmčnih zdravil se lahko pri sočasnem dajanju s kobicistatom zvišajo.	Pri sočasni uporabi teh antiaritmčnih zdravil z zdravilom Tybost je potrebna previdnost, priporoča pa se tudi klinično spremljanje.
digoksin (0,5 mg enkratni odmerki)/kobicistat (150 mg večkratni odmerki)	Pri sočasnem jemanju s kobicistatom se lahko koncentracije digoksina v plazmi zvišajo.  digoksin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41 % C <sub>min</sub> : ni določeno	Pri sočasnem jemanju z zdravilom Tybost se lahko najvišje koncentracije digoksina v plazmi zvišajo. Uvodoma je treba predpisati najmanjši odmerek digoksina. Koncentracije digoksina v serumu je treba spremljati in uporabiti za titriranje odmerka digoksina, da se dosežejo želeni klinični učinki.
<b>ANTIHIPERTENZIVI</b>		
metoprolol timolol	Interakcij niso preučili.  Koncentracije antagonistov adrenergičnih receptorjev beta se lahko pri sočasni uporabi s kobicistatom zvišajo.	Pri sočasni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta z zdravilom Tybost se priporoča klinično spremljanje in morebiti bo potrebno zmanjšanje odmerka.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Povprečna sprememba AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Priporočilo glede sočasne uporabe s kobicistatom 150 mg in atazanavirjem ali darunavirjem
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Interakcij niso preučili.  Koncentracije zaviralcev kalcijevih kanalčkov se lahko pri sočasni uporabi s kobicistatom zvišajo.	Pri uporabi teh zdravil z zdravilom Tybost se priporoča klinično spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
<b>ANTAGONISTI RECEPTORJEV ENDOTELINA</b>		
bosentan	Interakcij niso preučili.  Sočasno dajanje bosentana s kobicistatom lahko povzroči znižanje koncentracij kobicistata v plazmi.	Koncentracije atazanavirja ali darunavirja v plazmi se lahko zmanjšajo kot posledica zmanjšanja koncentracij kobicistata v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence.  Sočasna uporaba se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
dabigatran	Interakcij niso preučili.  Koncentracije dabigatrana v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z zdravilom Tybost zvišajo s podobnimi učinki kot pri drugih močnih zaviralcih P-gp.	Sočasna uporaba kobicistata z dabigatranom je kontraindicirana.
apiksaban rivaroksaban edoksaban	Interakcij niso preučili.  Sočasno dajanje s kobicistatom lahko povzroči zvišanje koncentracij DOAC v plazmi, zaradi česar se lahko poveča tveganje za krvavitev.	Sočasna uporaba apiksabana, rivaroksabana ali edoksabana in zdravila Tybost se ne priporoča.
varfarin	Interakcij niso preučili.  Sočasno dajanje s kobicistatom lahko vpliva na koncentracije varfarina.	Pri sočasnem dajanju zdravila Tybost se priporoča spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja ( <i>International Normalised Ratio</i> , INR).
<b>ANTI KONVULZANTI</b>		
karbamazepin (200 mg dvakrat na dan)/elvitegravir (150 mg enkrat na dan)/kobicistat (150 mg enkrat na dan)	Sočasno dajanje karbamazepina, močnega induktorja CYP3A, lahko pomembno zmanjša koncentracije kobicistata v plazmi.  kobicistat: AUC: ↓ 84 % $C_{max}$ : ↓ 72 % $C_{min}$ : ↓ 90 %  karbamazepin: AUC: ↑ 43 % $C_{max}$ : ↑ 40 % $C_{min}$ : ↑ 51 %  karbamazepin-10,11-epoksid: AUC: ↓ 35 % $C_{max}$ : ↓ 27 % $C_{min}$ : ↓ 41 %	Karbamazepin, močni induktor CYP3A, zmanjšuje koncentracije kobicistata in atazanavirja ali darunavirja v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence. Sočasno dajanje kobicistata s karbamazepinom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Povprečna sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Priporočilo glede sočasne uporabe s kobicistatom 150 mg in atazanavirjem ali darunavirjem
<b>INHALIRANI AGONISTI BETA</b>		
salmeterol	Interakcij niso preučili.  Sočasno dajanje s kobicistatom lahko povzroči zvišanje koncentracij salmeterola v plazmi.	Zvišanje koncentracij salmeterola v plazmi je povezano z možnimi resnimi in/ali življenjsko nevarnimi reakcijami.  Sočasnega dajanja zdravila Tybost in salmeterola se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
<b>ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CoA</b>		
fluvastatin pitavastatin pravastatin	Interakcij niso preučili.  Pri sočasnem jemanju s kobicistatom se lahko koncentracije zaviralcev reduktaze HMG CoA v plazmi zvišajo.	Pričakuje se, da se bodo plazemske koncentracije pitavastatina, fluvastatina ali pravastatina pri sočasni uporabi z atazanavirjem/kobicistatom ali darunavirjem/kobicistatom zvišale.  Pri sočasnem dajanju kobicistata s pitavastatinom je potrebna previdnost.  Za več informacij o uporabi v kombinaciji s temi zdravili glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za atazanavir ali darunavir.
rosuvastatin (10 mg enkratni odmerek)/atazanavir (300 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	rosuvastatin: AUC: ↑ 242 % C <sub>max</sub> : ↑ 958 % C <sub>min</sub> : NI  kobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Pri sočasnem dajanju z atazanavirjem/kobicistatom so koncentracije rosuvastatina v plazmi povišane.  Kadar je potrebno sočasno dajanje, najvišji dnevni odmerek rosuvastatina ne sme preseči 10 mg, zaradi varnosti (npr. miopatija) pa je priporočljivo klinično spremljanje.
rosuvastatin (10 mg enkratni odmerek)/darunavir (800 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	rosuvastatin: AUC: ↑ 93 % C <sub>max</sub> : ↑ 277 % C <sub>min</sub> : NI  kobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Pri sočasnem dajanju z darunavirjem/kobicistatom so koncentracije rosuvastatina v plazmi povišane.  Priporočljivo je začeti z najnižjim priporočljivim odmerkom rosuvastatina in ga titrirati na podlagi kliničnega odziva, obenem pa bolnika spremljati zaradi varnosti (npr. miopatija).
atorvastatin (10 mg enkratni odmerek)/atazanavir (300 mg)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	atorvastatin: AUC: ↑ 822 % C <sub>max</sub> : ↑ 1785 % C <sub>min</sub> : NI  kobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Pri sočasnem dajanju z atazanavirjem/kobicistatom so koncentracije atorvastatina v plazmi povišane.  Sočasnega dajanja se ne priporoča.
atorvastatin (10 mg enkratni odmerek)/darunavir (800 mg)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	atorvastatin: AUC: ↑ 290 % C <sub>max</sub> : ↑ 319 % C <sub>min</sub> : NI  kobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Pri sočasnem dajanju z darunavirjem/kobicistatom so koncentracije atorvastatina v plazmi povišane.  Kadar je potrebno sočasno dajanje, je priporočljivo začeti z odmerkom 10 mg atorvastatina in ga titrirati na podlagi kliničnega odziva, obenem pa bolnika spremljati zaradi varnosti (npr. miopatija).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Povprečna sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Priporočilo glede sočasne uporabe s kobicistatom 150 mg in atazanavirjem ali darunavirjem
<b>ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE5)</b>		
sildenafil tadalafil vardenafil	Interakcij niso preučili.  Zaviralce PDE-5 presnavlja pretežno CYP3A. Sočasno dajanje s kobicistatom lahko povzroči zvišanje koncentracij sildenafil, tadalafila in vardenafila v plazmi, kar lahko povzroči neželene učinke, povezane z zaviralci PDE-5.	Sočasno dajanje zdravila Tybost in sildenafil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).  Pri sočasnem dajanju zdravila Tybost s tadalafilom za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije je potrebna previdnost, vključno z razmislekom o zmanjšanju odmerka.  Za zdravljenje erektilne disfunkcije se pri sočasni uporabi z zdravilom Tybost priporoča enkratni odmerek sildenafil največ 25 mg v 48 urah, vardenafila največ 2,5 mg v 72 urah ali tadalafila največ 10 mg v 72 urah.
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
<b>Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI, <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>)</b>		
trazodon	Interakcij niso preučili.  Pri sočasnem jemanju s kobicistatom se lahko koncentracije trazodona v plazmi zvišajo.	Za večino zdravil razreda SSRI bo morda treba pri sočasni uporabi z zdravilom Tybost odmerek titrirati.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
ciklosporin sirolimus takrolimus	Interakcij niso preučili.  Pri sočasnem dajanju z zdravilom s kobicistatom se lahko koncentracije teh imunosupresivov zvišajo.	Pri sočasni uporabi z zdravilom Tybost se priporoča terapevtsko spremljanje.
<b>NEVROLEPTIKI</b>		
perfenazin risperidon tioridazin	Interakcij niso preučili.  Sočasno dajanje nevroleptikov s kobicistatom lahko povzroči zvišanje koncentracij nevroleptikov v plazmi.	Za te nevroleptike je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka nevroleptikov pri sočasnem dajanju z zdravilom Tybost.
<b>SEDATIVI/HIPNOTIKI</b>		
bupirone klorazepat diazepam estazolam flurazepam zolpidem	Interakcij niso preučili.  Koncentracije teh sedativov/hipnotikov se lahko pri sočasnem dajanju s kobicistatom zvišajo.	Pri teh sedativih/hipnotikih bo morebiti potrebno zmanjšanje odmerka, priporoča se tudi spremljanje koncentracij.
<b>ZDRAVILA PROTI PROTINU</b>		
kolhicin	Interakcij niso preučili.  Koncentracije kolhicina v plazmi se lahko pri sočasni uporabi s kobicistatom zvišajo.	Morda bo treba odmerek kolhicina zmanjšati. Bolnikom z ledvično ali jetrno okvaro se kobicistata ne sme dajati sočasno s kolhicinom.

NI = ni izračunano

DOAC = neposredni peroralni antikoagulant

<sup>1</sup> Študijo so izvedli z dizoproksiltenofoviratom fumaratom

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Kliničnih podatkov o uporabi kobicistata pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov kobicistata na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje s kobicistatom in atazanavirjem ali darunavirjem med nosečnostjo povzroči manjšo izpostavljenost atazanavirju ali darunavirju, kar je lahko povezano s povečanim tveganjem za virološki neuspeh in povečanim tveganjem za prenos okužbe s HIV z matere na otroka. Zato se zdravljenja s kobicistatom in atazanavirjem ali darunavirjem ne sme uvesti med nosečnostjo; ženske, ki med zdravljenjem s kobicistatom in atazanavirjem ali darunavirjem zanosijo, morajo preiti na drug režim (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Dojenje

Ni znano, ali se kobicistat/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje kobicistata/presnovkov v mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zdravila Tybost se med dojenjem ne sme uporabljati.

Za preprečitev prenosa HIV na dojenčka se priporoča, da s HIV okužene ženske v nobenem primeru ne dojijo.

### Plodnost

Podatkov o vplivu kobicistata na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov kobicistata na plodnost.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tybost nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba obvestiti, da so med zdravljenjem z režimi, ki so vključevali kobicistat, poročali o omotici.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki atazanavirja, okrepljenega s kobicistatom, so bili v skladu z varnostnim profilom atazanavirja, okrepljenega z ritonavirjem. Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih poročali za atazanavir, okrepljen s kobicistatom, so bili povezani z zvišanimi ravnmi bilirubina (glejte preglednico 4).

### Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Varnost kobicistata temelji na podatkih iz 144-tedenske randomizirane, z učinkovino kontrolirane klinične študije faze 3 (GS-US-216-0114), v kateri je 692 bolnikov, ki se predhodno še ni zdravilo, prejelo vsaj en odmerek atazanavirja, okrepljenega s kobicistatom (n = 344), ali atazanavirja, okrepljenega z ritonavirjem (n = 348), sočasno s fiksno kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirat fumarata. Med temi 692 bolniki se jih je 613 (300 atazanavir/kobicistat in 313 atazanavir/ritonavir) zdravilo vsaj 48 tednov in 496 (250 atazanavir/kobicistat in 246 atazanavir/ritonavir) vsaj 144 tednov.

Neželeni učinki za atazanavir, okrepljen s kobicistatom, pridobljeni iz izkušenj 144-tedenske klinične študije GS-US-216-0114, so naštet v spodnji preglednici 4 po organskih sistemih in pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je definirana kot zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 4: Tabelarni povzetek neželenih učinkov atazanavirja, okrepljenega s kobicistatom, na podlagi izkušenj iz 144-tedenske študije faze 3 GS-US-216-0114**

Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	
Pogosti:	hiperglikemija, zvečan apetit
<i>Psihiatrične motnje:</i>	
Pogosti:	nespečnost, nenormalne sanje
Občasni:	depresija, motnje spanja
<i>Bolezni živčevja:</i>	
Pogosti:	glavobol, omotica, somnolenca, disgevizija
<i>Očesne bolezni:</i>	
Zelo pogosti:	očesni ikterus
<i>Bolezni prebavil:</i>	
Zelo pogosti:	navzea
Pogosti:	bruhanje, driska, dispepsija, bolečine v trebuhu, abdominalna distenzija, flatulenca, suha usta
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	
Zelo pogosti:	zlatenica
Pogosti:	hiperbilirubinemija
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
Pogosti:	izpuščaj
Občasni:	pruritus
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	
Občasni:	mialgija
<i>Bolezni sečil:</i>	
Občasni:	nefrolitiaz, hematurija, proteinurija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	
Pogosti:	utrujenost
Občasni:	pireksija, astenija

Opis izbranih neželenih učinkov

*Ledvična okvara*

Pokazalo se je, da kobicistat zmanjšuje ocenjeni očistek kreatinina zaradi zaviranja tubularne sekrecije kreatinina. Zvišanje serumskega kreatinina samo zaradi zaviralnega učinka kobicistata v primerjavi z izhodišnimi vrednostmi v splošnem ne preseže 0,4 mg/dl.

V študiji GS-US-216-0114 se je znižanje ocenjenega očistka kreatinina pri zdravljenju s kobicistatom pojavilo na začetku zdravljenja, nakar se je stabiliziralo. Povprečna ( $\pm$  SD) sprememba hitrosti ocenjene glomerularne filtracije (eGFR<sub>CG</sub>) po Cockcroft-Gaultovi metodi po 144 tednih zdravljenja je bila  $-15,1 \pm 16,5$  ml/min za skupino, zdravljeno z atazanavirjem, okrepljenim s kobicistatom, sočasno s fiksno kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirat fumarata, in  $-8,0 \pm 16,8$  ml/min za skupino, zdravljeno z atazanavirjem, okrepljenim z ritonavirjem, sočasno s fiksno kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirat fumarata.

*Učinki na jetra*

V študiji GS-US-216-0114 je bila do konca 144 tedna zdravljenja hiperbilirubinemija ( $> 1 \times$  zgornje meje normalne vrednosti (ULN, *upper limit of normal*) pogosta: 97,7 % v skupini, zdravljeni z



atazanavirjem, okrepljenim s kobicistatom, sočasno s fiksno kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirat fumarata, in 97,4 % v skupini, zdravljeni z atazanavirjem, okrepljenim z ritonavirjem, sočasno s fiksno kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirat fumarata. Vendar pa je imel višji odstotek bolnikov v skupini skupini zdravila, okrepljenega s kobicistatom, povišan skupni bilirubin > 2 x ULN kot v skupini zdravila, okrepljenega z ritonavirjem (88,0 % v primerjavi s 80,9 %). Stopnje prekinitve zdravljenja s študijskim zdravilom zaradi neželenih učinkov, povezanih z bilirubinom, so bile nizke in podobne za obe skupini (4,9 % v skupini zdravila, okrepljenega s kobicistatom, in 4,0 % v skupini zdravila, okrepljenega z ritonavirjem). Povečanje za > 3 x ULN alanin aminotransferaze ali aspartat aminotransferaze so zabeležili pri 12,8 % bolnikov v skupini zdravila, okrepljenega s kobicistatom, in 9,0 % v skupini zdravila, okrepljenega z ritonavirjem.

### Pediatrična populacija

Varnost kobicistata so v odprti klinični študiji (GS-US-216-0128) ocenili pri 21 s HIV-1 okuženih virološko suprimiranih pediatričnih bolnikih, starih od 12 do < 18 let, po 48 tednih prejemanja atazanavirja, okrepljenega s kobicistatom (n = 14), ali darunavirja (n = 7) in dveh NRTI. V tej študiji je bil varnostni profil kobicistata podoben kot pri odraslih.

### Druge posebne skupine bolnikov

#### *Bolniki z ledvično okvaro*

Varnost zdravila Tybost pri 73 predhodno zdravljenih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1 z blago do zmerno ledvično okvaro (eGFR po Cockcroft-Gaultovi metodi 50–89 ml/min), ki so prešli s farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja na kobicistat, je bila ocenjena v odprti klinični študiji (GS-US-236-0118) z atazanavirjem ali darunavirjem, okrepljenim s kobicistatom, sočasno z dvema NRTI. V 96. tednu je bila povprečna sprememba serumskega kreatinina  $0,07 \pm 0,15$  mg/dl in povprečna sprememba eGFR po Cockcroft-Gaultovi metodi  $-6,2 \pm 9,07$  ml/min. Učinek kobicistata na raven kreatinina v serumu in eGFR pri bolnikih, ki so v študiji GS-US-236-0118 z ritonavirja prešli na kobicistat, je bil skladen z učinkom pri bolnikih v študiji GS-US-216-0114, ki se predhodno še niso zdravili.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerka je potrebno bolnika nadzorovati glede možnih znakov toksičnosti (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje prevelikega odmerka s kobicistatom zajema splošne podporne ukrepe, ki vključujejo spremljanje vitalnih znakov in opazovanje kliničnega stanja bolnika.

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje kobicistata ni. Ker se kobicistat močno veže na plazemske proteine, ni verjetno, da bi ga hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: druga nerazvrščena zdravila za različne bolezni, oznaka ATC: V03AX03

## Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Kobicistat je selektivni zaviralec encimskega mehanizma citokroma P450, poddružine CYP3A. Zaviranje presnove preko CYP3A s kobicistatom okrepi sistemsko izpostavljenost substratov CYP3A (kot sta atazanavir ali darunavir), ki imajo omejeno peroralno biološko uporabnost in kratek razpolovni čas zaradi presnove, odvisne od CYP3A.

Učinek kobicistata na farmakokinetiko atazanavirja je bil dokazan v farmakokinetični podštudiji (n = 48) študije GS-US-216-0114 faze 3, v kateri so bolniki, okuženi z virusom HIV-1, prejeli atazanavir 300 mg + kobicistat 150 mg ali atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg, oba sočasno s fiksno kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirat fumarata. Parametri farmakokinetike atazanavirja, okrepljenega s kobicistatom, so bili v stanju dinamičnega ravnovesja primerljivi s parametri, pridobljenimi pri okrepitvi z ritonavirjem (glejte preglednico 5).

### **Preglednica 5: Farmakokinetični parametri [povprečje ± SD (% KV)] atazanavirja v farmakokinetični podštudiji študije faze 3 GS-US-216-0114**

<b>Parametri farmakokinetike atazanavirja</b>	<b>atazanavir + kobicistat<sup>a</sup> (n = 22)</b>	<b>atazanavir + ritonavir<sup>a</sup> (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> Plus osnovni režim s fiksno kombinacijo emtricitabina 200 mg in dizoproksiltenofovirata fumarata 300 mg

Učinek farmakokinetične okrepitve, ki ga ima kobicistat na darunavir, so ovrednotili v klinični študiji faze 1 GS-US-216-0115 pri 31 zdravih osebah, ki so 10 dni dobivale darunavir 800 mg v kombinaciji s kobicistatom 150 mg ali ritonavirjem 100 mg, oboje enkrat na dan. Parametri farmakokinetike darunavirja v stanju dinamičnega ravnovesja, okrepljenega s kobicistatom, so bili primerljivi s parametri, pridobljenimi pri okrepitvi z ritonavirjem (glejte preglednico 6).

### **Preglednica 6: Farmakokinetični parametri [povprečje ± SD (% KV)] darunavirja 800 mg, uporabljenega sočasno s kobicistatom 150 mg ali ritonavirjem 100 mg enkrat na dan**

<b>Parametri farmakokinetike darunavirja</b>	<b>darunavir 800 mg + kobicistat 150 mg enkrat na dan (n = 31)</b>	<b>darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg enkrat na dan (n = 31)</b>
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)

## Protivirusna aktivnost *in vitro*

Kobicistat nima zaznavne protivirusne aktivnosti proti HIV-1, HBV or HCV in na protivirusne učinke zaviralcev HIV ne deluje antagonistično.

## Klinične izkušnje

Podatki o protivirusni učinkovitosti iz randomiziranih kontroliranih študij so na voljo samo za atazanavir, okrepljen s kobicistatom, ne pa tudi za darunavir, okrepljen s kobicistatom (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Pri predhodno nezdravljenih bolnikih, okuženih s HIV-1*

Varnost in učinkovitost kobicistata z atazanavirjem pri bolnikih, okuženih s HIV-1, so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, z učinkovino kontrolirani študiji faze 3 GS-US-216-0114 pri predhodno nezdravljenih bolnikih, okuženih s HIV-1, z izhodiščnim ocenjenim očistkom kreatinina nad 70 ml/min (n = 692).

Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1:1 v skupino, ki je prejela atazanavir 300 mg + kobicistat 150 mg enkrat na dan ali v skupino, ki je prejela atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg enkrat na dan; oboje so dobivali v fiksni osnovni shemi zdravljenja, ki je vsebovala dizoproksiltenofovirat fumarat 300 mg in emtricitabin 200 mg kot so tablete s fiksno kombinacijo. Randomizacija je bila stratificirana s presejanjem ravni RNA HIV-1 ( $\leq 100.000$  kopij/ml ali  $> 100.000$  kopij/ml). Stopnja virološkega odziva je bila ocenjena v obeh krakih zdravljenja, virološki odziv je bil opredeljen kot dosežena nezaznavna virusna obremenitev ( $< 50$  RNA HIV-1 kopij/ml). Za viruse je bilo ob začetku študije znano, da so občutljivi na atazanavir, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat fumarat.

Značilnosti ob začetku in izidi zdravljenja v 48. in 144. tednu za študijo GS-US-216-0114 so predstavljeni v preglednicah 7 in 8.

**Preglednica 7: Demografske in začetne značilnosti boleznih odraslih oseb, okuženih z virusom HIV-1, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, v študiji GS-US-216-0114**

	<b>atazanavir + kobicistat<sup>a</sup> (n = 344)</b>	<b>atazanavir + ritonavir<sup>a</sup> (n = 348)</b>
<b>Demografske značilnosti</b>		
Mediana starost, leta (najmanj-največ)	36 (19-62)	37 (19-70)
Spol		
Moški	83,4 %	82,5 %
Ženski	16,6 %	17,5 %
Etničnost		
Belci	57,6 %	61,8 %
Črnci ali afriškega porekla	18,9 %	18,1 %
Azijci	12,8 %	10,6 %
Drugo	10,8 %	9,5 %
<b>Začetne značilnosti boleznih</b>		
Mediana začetna vrednost HIV-1 RNA (razpon) log <sub>10</sub> kopij/ml v plazmi	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Odstotek oseb z virusno obremenitvijo > 100.000 kopij/ml	38,4 %	41,1 %
Mediano začetno število celic CD4+ (razpon), celic/mm <sup>3</sup>	348 (1-1.075)	341 (10-1.455)
Odstotek oseb s številom celic CD4+ $\leq 200$ celic/mm <sup>3</sup>	17,4 %	16,4 %

<sup>a</sup> Plus osnovni režim s fiksno kombinacijo emtricitabina 200 mg in dizoproksiltenofovirata fumarata 300 mg

**Preglednica 8: Virološki izid randomiziranega zdravljenja za študijo GS-US-216-0114 v 48. in 144. tednu**

	<b>48. teden<sup>a</sup></b>		<b>144. teden<sup>b</sup></b>	
	<b>atazanavir + kobicistat<sup>f</sup> (n = 344)</b>	<b>atazanavir + ritonavir<sup>f</sup> (n = 348)</b>	<b>atazanavir + kobicistat<sup>f</sup> (n = 344)</b>	<b>atazanavir + ritonavir<sup>f</sup> (n = 348)</b>
<b>Virološki uspeh</b> HIV-1 RNA $< 50$ kopij/ml	85 %	87 %	72 %	74 %
Razlika zdravljenja	-2,2 % (95-odstotni IZ = -7,4 %; 3,0 %)		-2,1 % (95-odstotni IZ = -8,7 %; 4,5 %)	
<b>Virološki neuspeh<sup>c</sup></b>	6 %	4 %	8 %	5 %
<b>V oknu 48. ali 144. tedna ni viroloških podatkov</b>	9 %	9 %	20 %	21 %

	48. teden <sup>a</sup>		144. teden <sup>b</sup>	
	atazanavir + kobicistat <sup>f</sup> (n = 344)	atazanavir + ritonavir <sup>f</sup> (n = 348)	atazanavir + kobicistat <sup>f</sup> (n = 344)	atazanavir + ritonavir <sup>f</sup> (n = 348)
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti <sup>d</sup>	6 %	7 %	11 %	11 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/m <sup>e</sup>	3 %	2 %	8 %	10 %
V oknu podatki manjkajo, a uporablja študijsko zdravilo	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %

<sup>a</sup> Okno 48. tedna je med 309. in 378. dnevom (vključno z njima)

<sup>b</sup> Okno 144. tedna je med 967. in 1.050. dnevom (vključno z njima)

<sup>c</sup> Vključuje osebe, ki so imele v oknu 48. ali 144. tedna  $\geq 50$  kopij/ml; osebe, ki so predčasno prekinile sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinkovitosti; osebe, ki so sodelovanje prekinile zaradi razlogov, ki niso neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje oz. izguba učinkovitosti, in so imele v času prekinitve virološko vrednost  $\geq 50$  kopij/ml.

<sup>d</sup> Vključuje bolnike, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenih učinkov ali smrti, kadar koli od 1. dne do konca časovnega okna, če zaradi tega v določenem oknu ni bilo viroloških podatkov o zdravljenju.

<sup>e</sup> Vključuje osebe, ki so sodelovanje prekinile zaradi razlogov, ki niso neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinkovitosti, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje.

<sup>f</sup> Plus osnovni režim s fiksno kombinacijo emtricitabina 200 mg in dizoproksiltenofovirata fumarata 300 mg

Kombinacija atazanavir + kobicistat + sočasno s fiksno kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirat fumarata je bila enakovredna pri doseganju RNA HIV-1 < 50 kopij/ml v primerjavi s kombinacijo atazanavir + ritonavir + sočasno s fiksno kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirat fumarata.

Spremembe števila celic CD4+ do konca 48. in 144. tedna v študiji GS-US-216-0114 so predstavljene v preglednici 9.

### Preglednica 9: Spremembe števila celic CD4+ do konca 48. in 144. tedna v študiji GS-US-216-0114

	48. teden		144. teden	
	atazanavir + kobicistat <sup>a</sup> (n = 344)	atazanavir + ritonavir <sup>a</sup> (n = 348)	atazanavir + kobicistat <sup>a</sup> (n = 344)	atazanavir + ritonavir <sup>a</sup> (n = 348)
Povprečno povečanje od začetnega števila celic CD4+ celic T (celic/mm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	213	219	310	332

<sup>a</sup> Plus osnovni režim s fiksno kombinacijo emtricitabina 200 mg in dizoproksiltenofovirata fumarata 300 mg

<sup>b</sup> Manjka = izključena analiza

V analizi bolnikov, pri katerih je bilo zdravljenje v študiji GS-US-216-0114 do konca 144. tedna neuspešno, so bili v skupini, zdravljeni s kobicistatom, pari genotipskih podatkov izolatov ob začetku zdravljenja in izolatov neuspešnega zdravljenja, ki jih je bilo mogoče oceniti, na voljo za vseh 21 bolnikov z virološkim neuspehom. Pri 3 od 21 bolnikov se je razvila substitucija M184V, povezana z rezistenco na emtricitabin. Pri nobeni osebi se ni razvila substitucija K65R ali K70E, povezana z rezistenco na tenofovir, ali primarna rezistenčna substitucija, povezana z zaviralci proteaze. V skupini z ritonavirjem so bili podatki za genotipizacijo na voljo pri vseh 19 viroloških neuspehih. Pri 1 od 19 bolnikov se je razvila substitucija M184V, povezana z rezistenco na emtricitabin brez substitucije, povezane z rezistenco na tenofovir ali primarne rezistenčne substitucije, povezane z zaviralci proteaze.

## Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kobicistata z atazanavirjem ali darunavirjem so ocenili v odprti študiji faze 2/3 GS-US-216-0128 pri 21 s HIV-1 okuženih virološko suprimiranih pediatričnih bolnikih, starih od 12 do < 18 let, z ocenjenim očistkom kreatinina v izhodišču  $\geq 90$  ml/min. Bolniki so prejeli kobicistat 150 mg enkrat na dan bodisi z atazanavirjem 300 mg enkrat na dan ( $n = 14$ ) bodisi z darunavirjem 800 mg enkrat na dan ( $n = 7$ ), od katerih je bil vsak dajan po osnovni shemi, ki je vključevala dva NRTI.

Povprečna starost bolnikov je bila 14 let (razpon: od 12 do 17); 62 % je bilo moških; 38 % je bilo Azijcev, 33 % je bilo belcev in 19 % je bilo črncev. V izhodišču je imelo 20 od 21 oseb plazemsko raven RNA HIV-1 < 50 kopij/ml, 1 oseba pa je imela plazemsko raven RNA HIV-1 = 50 kopij/ml.

Pri bolnikih, zdravljenih s kobicistatom in atazanavirjem, je bilo mediano število celic CD4+ in CD4+% 770 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: 486 do 1765) oz. 33 % (razpon: 23 % do 45 %). V 48. tednu se je raven HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ohranila pri 93 % (13/14) bolnikov in mediana sprememba od izhodišča v številu celic CD4+ oz. CD4+% je bila -60 celic/mm<sup>3</sup> oz. -0,3 %. Pri bolnikih, zdravljenih s kobicistatom in darunavirjem, je bilo mediano število celic CD4+ oz. CD4+% v izhodišču 1117 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: od 658 do 2416) oz. 45 % (razpon: 28 % do 56 %). V 48. tednu se je raven RNA HIV-1 < 50 kopij/ml ohranila pri 86 % (6/7) bolnikov (pri 1 bolniku so podatki manjkali), mediana sprememba od izhodiščnega števila celic CD4+ in CD4+% pa je bila -342 celic/mm<sup>3</sup> oz. -6 %. Skupno so bili za analizo odpornosti primerni 3 od 21 bolnikov: 1 bolnik ni izkazoval odpornosti proteaze ali reverzne transkripaze, pri 2 pa so podatki manjkali zaradi neuspešnega testa.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s kobicistatom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralnem dajanju kobicistata s hrano osebam, okuženim z virusom HIV-1, so najvišje plazemske koncentracije opazili 4 ure po odmerku kobicistata. Povprečni  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  in  $C_{trough}$  (povprečje  $\pm$  SD) v stanju dinamičnega ravnovesja po večkratnem odmerjanju kobicistata osebam, okuženim z virusom HIV-1 ( $n = 68$ ), so bili  $1,2 \pm 0,3$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $10,9 \pm 3,8$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  oz.  $0,07 \pm 0,07$   $\mu\text{g/ml}$ .

Za zdravilo Tybost niso izvedli študije o učinku hrane. V kliničnih študijah so kobicistat dajali sočasno z atazanavirjem ali darunavirjem po uživanju hrane v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za ti dve učinkovini. Priporoča se uporabo zdravila Tybost skupaj s hrano.

### Porazdelitev

Kobicistat se 97-98 % veže na humane plazemske proteine, povprečno razmerje med koncentracijo zdravila v plazmi in krvi pa je bilo 2.

### Biotransformacija

Kobicistat se presnavlja z oksidacijo, v kateri posredujeta CYP3A (glavna pot) in CYP2D6 (manj pomembna pot), in se ne glukuronidira. Po peroralnem dajanju [<sup>14</sup>C]kobicistata je bilo 99 % cirkulirajoče radioaktivnosti v plazmi nespremenjeni kobicistat. V urinu in blatu so opazili nizke ravni presnovkov, ki ne prispevajo k aktivnosti kobicistata pri zaviranju CYP3A.

### Izločanje

Po peroralni uporabi [<sup>14</sup>C]kobicistata so 86 % in 8,2 % odmerka izolirali iz blata oz. urina. Mediani končni razpolovni čas kobicistata v plazmi po uporabi zdravila Tybost je približno 3-4 ure.

### Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenosti kobicistatu so nelinearne in več kot sorazmerne z odmerkom v razponu od 50 mg do 400 mg, kar je v skladu s tem, da je zaviralec encimskega mehanizma CYP3A.

### Starejši

Farmakokinetičnih lastnosti kobicistata pri starejših (starih nad 65 let) niso v celoti ovrednotili.

### Spol

Za kobicistat ni bilo identificirane klinično pomembne farmakokinetične razlike glede na spol.

### Etnična pripadnost

Za kobicistat ni bilo identificirane klinično pomembne farmakokinetične razlike glede na etnično pripadnost.

### Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 12 do < 18 let, ki so v študiji GS-US-216-0128 prejeli atazanavir, okrepljen s kobicistatom (n = 14), ali darunavir (n = 7), sta bili izpostavljenosti atazanavirju in kobicistatu ( $AUC_{\tau}$ ,  $C_{\max}$  in  $C_{\text{trough}}$ ) večji (od 24 % do 180 %) kot pri odraslih; povečanje pa se ni štelo za klinično značilno, saj sta bila varnostna profila podobna pri odraslih in pediatričnih bolnikih. Povprečna najnižja koncentracija ( $C_{\text{trough}}$ ) darunavirja je bila pri pediatričnih bolnikih manjša (61 %) kot pri odraslih, vendar se glede na razmerje izpostavljenosti in odziva ni štela za klinično pomembna. Farmakokinetike kobicistata pri pediatričnih osebah < 12 let ali < 35 kg niso ugotavljali.

### Ledvična okvara

Pri osebah s hudo ledvično okvaro (ocenjeni očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) brez okužbe z virusom HIV-1 so izvedli farmakokinetično študijo kobicistata. Pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih kobicistata med osebami s hudo ledvično okvaro in zdravimi osebami niso opazili, kar je v skladu z nizkim ledvičnim očistkom kobicistata.

### Jetrna okvara

Kobicistat v glavnem presnavljajo in izločajo jetra. Pri osebah z zmerno jetrno okvaro (stopnja B po Child-Pughu) brez okužbe z virusom HIV-1 so izvedli farmakokinetično študijo kobicistata. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih kobicistata med osebami z zmerno jetrno okvaro in zdravimi osebami niso opazili. Prilagajanje odmerka kobicistata za bolnike z blago do zmerno jetrno okvaro ni potrebno. Učinka hude jetrne okvare (stopnja C po Child-Pughu) na farmakokinetične lastnosti kobicistata niso proučevali.

### Sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

Farmakokinetičnih lastnosti kobicistata pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C niso v celoti ovrednotili.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah razvojne toksičnosti pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov. Pri podganah so

se pri odmerku, ki je bil za mater pomembno toksičen, pojavile spremembe v zakostenitvi hrbtenice in sternebre pri plodu.

Študije pri kuncih *ex vivo* in pri psih *in vivo* kažejo, da ima kobicistat nizek potencial za podaljšanje intervala QT in da lahko nekoliko podaljša interval PR ter zmanjša delovanje levega prekata pri koncentracijah, ki so vsaj 10-krat višje kot izpostavljenost pri človeku ob priporočenem dnevnem odmerku 150 mg.

Dolgoročna študija kancerogenosti kobicistata pri podganah je pokazala tumorogeni potencial, specifičen za to vrsto, za katerega prevladuje mnenje, da za človeka ni pomemben. Dolgoročne študije kancerogenosti pri miših niso pokazale kancerogenega potenciala.

Učinkovina kobicistat je v okolju obstojna.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

silicijev dioksid  
premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat  
mikrokristalna celuloza

#### Filmska obloga

sončno rumeno FCF (E110)  
makrogol 3350 (E1521)  
polivinilalkohol (delno hidroliziran) (E1203)  
smukec (E553B)  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko, za otroke varno zaporko, ki vsebuje 30 filmsko obloženih tablet in silikagelsko sušilno sredstvo.

Velikosti pakiranj vsebujejo 1 plastenko s po 30 filmsko obloženimi tabletami ali 3 plastenke s po 30 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. september 2013  
Datum zadnjega podaljšanja: 26. julij 2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**OZNAČEVANJE NA PLASTENKI IN ŠKATLI**

**1. IME ZDRAVILA**

Tybost 150 mg filmsko obložene tablete  
kobicistat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kobicistata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet  
90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irška

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/872/001 30 filmsko obloženih tablet  
EU/1/13/872/002 90 (3 platenke po 30) filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Tybost [samo na zunanji ovojnini]

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. [samo na zunanji ovojnini]

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC: {številk}  
SN: {številk}  
NN: {številk}  
[samo na zunanji ovojnini]

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Tybost 150 mg filmsko obložene tablete kobicistat

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Tybost in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tybost
3. Kako jemati zdravilo Tybost
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tybost
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Tybost in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tybost vsebuje učinkovino kobicistat.

Zdravilo Tybost se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom humane imunsk pomanjkljivosti 1 (HIV-1), virusa, ki povzroča sindrom pridobljene imunsk pomanjkljivosti (AIDS). Uporablja se pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših, ki so okuženi z virusom HIV, ki:

- tehtajo najmanj 35 kg (ob sočasnem dajanju atazanavirja 300 mg) ali
- tehtajo najmanj 40 kg (ob sočasnem dajanju darunavirja 800 mg).

Zdravilo Tybost je **ojačevalec** (*spodbujevalec*) **atazanavirja ali darunavirja** (oba sta zaviralca proteaze) za izboljšanje njeguna učinka (glejte poglavje 3 tega navodila).

**Zdravilo Tybost ne zdravi neposredno okužbe s HIV, temveč okrepi ravni atazanavirja in darunavirja** v krvi. To stori z upočasnitvijo razkroja atazanavirja in darunavirja, ki tako v telesu ostaneta dlje časa.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tybost

**Ne jemljite zdravila Tybost**

- če ste **alergični na kobicistat** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 tega navodila).
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo kaj od naslednjega:
  - **alfuzosin**; uporablja se za zdravljenje povečanja prostate
  - **amiodaron, kvinidin**; uporabljata se za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa
  - **dabigatran**; uporablja se za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov
  - **karbamazepin, fenobarbital, fenitoin**; uporabljajo se za preprečevanje epileptičnih napadov
  - **rifampicin**; uporablja se za preprečevanje in zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb



- **dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin**; uporabljajo se za zdravljenje glavobola zaradi migrene
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*); rastlinski pripravek, ki se uporablja proti depresiji in tesnobi
- **lovastatin, simvastatin**; uporabljata se za nižanje holesterola v krvi
- **pimozid, lurasidon**; uporabljata se za zdravljenje nenormalnih misli ali občutkov
- **sildenafil**; uporablja se za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije – bolezni pljuč, ki otežuje dihanje
- peroralno uporabljeni **midazolam, triazolam**; uporabljata se kot pomoč pri spanju in/ali za lajšanje tesnobe

→ Če to velja za vas, ne jemljite zdravila Tybost in o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri jemanju zdravila Tybost morate ostati pod zdravniškim nadzorom.

**Virus HIV lahko še vedno prenesete tudi na druge**, ko jemljete to zdravilo, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje zmanjša to tveganje. Z zdravnikom se pogovorite o potrebnih previdnostnih ukrepih za preprečevanje okužbe drugih ljudi. To zdravilo ne zdravi okužbe z virusom HIV neposredno. Še vedno se vam lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV. Redno morate biti v stiku s svojim zdravnikom.

### Pred začetkom jemanja zdravila Tybost se posvetujte z zdravnikom:

- Če jemljete kakšen drug zaviralec proteaze. Zdravila Tybost, ki ga jemljete z atazanavirjem ali darunavirjem, se ne sme uporabljati z drugim protivirusnim zdravilom, ki ga je treba okrepiti.
- Če imate ali ste imeli bolezen ledvic ali če testi pokažejo, da imate težave z ledvicami, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Vaš zdravnik bo temeljito premislil, ali naj vas zdravi z zdravilom Tybost.
- Če imate ali ste imeli hudo bolezen jeter ali če testi pokažejo, da imate težave z jetri, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Vaš zdravnik bo temeljito premislil, ali se smete zdraviti z zdravilom Tybost.

→ Če kar koli od navedenega velja za vas, se pred jemanjem zdravila Tybost posvetujte s svojim zdravnikom.

### Otroci in mladostniki

**Otrokom**, starim manj kot 12 let, ali ki tehtajo manj kot 35 kg (ali 40 kg), **ne dajajte tega zdravila**, kakor je razloženo v poglavju 3 tega navodila. Uporabe zdravila Tybost pri otrocih, starih manj kot 12 let, ali ki tehtajo manj kot 35 kg, še niso preučili.

### Druga zdravila in zdravilo Tybost

**Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.** Zdravilo Tybost lahko medsebojno deluje z drugimi snovmi. To lahko posledično vpliva na količino zdravila Tybost ali drugih zdravil v vaši krvi. Zato ima lahko zdravilo manjši učinek ali pa se poslabšajo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo moral zdravnik prilagoditi vaš odmerek ali opraviti preiskave ravni zdravila v vaši krvi.

### **Nekaterih zdravil nikoli ne smete jemati z zdravilom Tybost.**

Ta so navedena zgoraj, pod naslovom »Ne jemljite zdravila Tybost – če jemljete zdravila, ki vsebujejo kaj od naslednjega«.

### **Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb z virusom HIV:**

Zdravila Tybost ne smete jemati z drugimi zdravili, ki vsebujejo:

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

Posvetujte se z zdravnikom, če jemljete

- **drugega zaviralca proteaze**
- **efavirenz**
- **etravirin**
- **nevirapin**
- **maravirok**

→ **Povejte svojemu zdravniku, če uporabljate katero od teh zdravil proti HIV.**

### **Druge vrste zdravil:**

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol in flukonazol;** zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb
- **klaritromicin in rifabutin;** zdravila, ki se uporabljata za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo
- **dasatinib, nilotinib, vinblastin in vinkristin;** zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje raka
- **kortikosteroide, vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednisonom, triamcinolonom.** Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetnih črevesnih bolezni, vnetnih bolezni oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih bolezni. Kadar ni mogoče uporabiti drugih zdravil, se lahko uporabljajo le po zdravniškem pregledu in ob natančnem zdravniškem spremljanju zaradi možnosti pojava neželenih učinkov, povezanih s kortikosteroidi
- **metformin;** zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2
- **peroralni hormonski kontraceptivi ali hormonski kontraceptivi v obliki vsadka,** ki se uporabljajo za preprečevanje nosečnosti
- **amlodipin, digoksin, diltiazem, dizopiramid, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nikardipin, nifedipin, propafenon, timolol in verapamil;** zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni srca
- **bosentan;** zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije
- **apiksaban, edoksaban, rivaroksaban in varfarin;** zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov
- **salmeterol;** zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje astme
- **atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin in rosuvastatin;** zdravila, ki se uporabljajo za nižanje holesterola
- **sildenafil in vardenafil;** zdravila, ki se uporabljata za zdravljenje impotence, in **tadalafil,** zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje impotence in pljučne hipertenzije
- **trazodon;** zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije
- **ciklosporin, sirolimus in takrolimus;** zdravila za nadzor imunskega odziva telesa po presaditvi
- **buspirone, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, perfenazin, risperidon, tioridazin, zolpidem;** zdravila za zdravljenje bolezni živčevja
- **kolhicin;** zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje protina.

→ Če jemljete katero koli od teh zdravil, to **povejte zdravniku.**

→ **Povejte svojemu zdravniku, če jemljete ta ali katera koli druga zdravila.** Ne prekinite zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- **Zdravnika takoj obvestite, če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev.** Nosečnice ne smejo jemati zdravila Tybost z atazanavirjem ali darunavirjem. Količina teh zdravil v krvi se lahko med nosečnostjo zmanjša, kar lahko prepreči njihovo pravilno delovanje.
- **Med zdravljenjem z zdravilom Tybost ne dojite.** Ni znano, ali lahko učinkovina v tem zdravilu prehaja v materino mleko. Če ste ženska, okužena z virusom HIV, je priporočljivo, da ne dojite, da s tem preprečite prenos virusa preko mleka na dojenčka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Nekateri bolniki so med jemanjem zdravila Tybost z atazanavirjem ali darunavirjem poročali o omotici. Če se tudi vam pojavi to med jemanjem zdravila Tybost, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

**Zdravilo Tybost vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110).**

**Povejte zdravniku, če ste alergični na barvilo sončno rumeno FCF(E110).** Zdravilo Tybost vsebuje barvilo sončno rumeno FCF, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

### **3. Kako jemati zdravilo Tybost**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Priporočeni odmerek za odrasle:**

- **Ena tableta vsak dan, ki jo zaužijete s hrano.** Tablete ne žvečite, drobite in ne delite.
- **Zdravilo Tybost morate jemati skupaj z atazanavirjem (300 mg) ali darunavirjem (800 mg).**

#### **Priporočeni odmerek za mladostnike, stare od 12 do manj kot 18 let:**

- **Ena tableta vsak dan, ki jo zaužijete s hrano.** Tablete ne žvečite, drobite in ne delite.
- Pri jemanju zdravila Tybost z **atazanavirjem (300 mg) morajo mladostniki tehtati najmanj 35 kg.**
- Pri jemanju zdravila Tybost z **darunavirjem (800 mg) morajo mladostniki tehtati najmanj 40 kg.**

**Vedno vzemite odmerek, ki vam ga je priporočil zdravnik.** Tako boste zagotovili polno učinkovitost vašega zdravila. Ne spreminjajte odmerka, razen če vam to naroči zdravnik.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tybost, kot bi smeli**

Če ste pomotoma zaužili odmerek zdravila Tybost, večji od priporočenega, obstaja povečano tveganje za pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 4 tega navodila).

Takoj se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte plastenko tablet, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Tybost**

Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka zdravila Tybost.

Če ste pozabili vzeti odmerek in to opazite:

- **v roku 12 ur od časa**, ko zdravilo Tybost običajno vzamete, morate tableto vzeti čim prej. Tableto vedno vzemite s hrano. Nato vzemite naslednji odmerek v kombinaciji z atazanavirjem ali darunavirjem ob svojem običajnem času.
- **po 12 urah ali več** od časa, ko običajno vzamete zdravilo Tybost, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek s hrano ob svojem običajnem času.

#### **Ne prenehajte jemati zdravila Tybost**

**Ne prenehajte jemati zdravila Tybost, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.** Prenehanje jemanja zdravila Tybost in atazanavirja ali darunavirja lahko zmanjša uspeh prihodnjih zdravljenj, ki vam jih predpiše vaš zdravnik.

**Vedno ohranjajte zadostno količino zdravila Tybost, da vam ga ne zmanjka.** Ko se vaše zaloge zdravila Tybost manjšajo, si ga priskrbite pri svojem zdravniku ali farmacevtu.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe z virusom HIV ni vedno mogoče povedati, ali nekatere od naštetih neželenih učinkov povzroča zdravilo Tybost ali druga zdravila, ki jih jemljete sočasno, ali sama bolezen HIV. Pri jemanju zdravila Tybost z atazanavirjem se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.

##### **Zelo pogosti neželeni učinki**

*(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)*

- občutek siljenja na bruhanje (*navzea*)
- porumenelost kože in/ali oči (*zlatenica*)

##### **Pogosti neželeni učinki**

*(pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb)*

- visoka raven sladkorja v krvi (*hiperglikemija*)
- povečan apetit, spremenjen občutek za okus, suha usta
- glavobol, omotičnost
- bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, težave s prebavo, ki po obroku povzročijo bolečine (*dispepsija*), občutek napihnjenosti, vetrovi (*flatulenca*)
- zvišane ravni bilirubina v krvi (*hiperbilirubinemija*)
- izpuščaj
- težave s spanjem, nenormalne sanje, dremavost, utrujenost (*izčrpanost*)

##### **Občasni neželeni učinki**

*(pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb)*

- kri v urinu (*hematurija*)
- beljakovine v urinu (*proteinurija*)
- občutek potrtosti
- srbečica
- boleče mišice, utrujenost
- ledvični kamni
- zvišana telesna temperatura
- motnje spanja

### **Poročanje o neželenih učinkih**

**Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.** O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

Za več informacij o neželenih učinkih atazanavirja ali darunavirja glejte navodilo za uporabo za ti zdravili.

## **5. Shranjevanje zdravila Tybost**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake {EXP}. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Tybost**

**Učinkovina je kobicistat.** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kobicistata.

### **Druge sestavine zdravila so**

#### *Jedro tablete*

Premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, silicijev dioksid.

#### *Filmska obloga*

Barvilo sončno rumeno FCF (E110), makrogol 3350 (E1521), polivinilalkohol (delno hidroliziran) (E1203), smuček (E553B), titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) (glejte poglavje 2 v tem navodilu).

### **Izgled zdravila Tybost in vsebina pakiranja**

Zdravilo Tybost filmsko obložene tablete so oranžne, okrogle, bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako "GSI" na eni strani tablete in brez oznak na drugi strani tablete.

Zdravilo Tybost je na voljo v plastenkah po 30 tablet (s silikagelskim sušilnim sredstvom v vrečici ali vsebniku, ki mora ostati v plastenki zaradi zaščite tablet). Silikagelsko sušilno sredstvo je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle z 1 plastenko s po 30 filmsko obloženimi tabletami in 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženimi tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**Izdelovalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

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

**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**  
Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

**PRILOGA IV**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO  
POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**



## Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za kobicistat je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

V tem obdobju poročanja so *Momper in sod.* objavili članek Pharmacokinetics of Atazanavir Boosted with Cobicistat During Pregnancy and Postpartum (Farmakokinetika atazanavirja, okrepljenega s kobicistatom, med nosečnostjo in po porodu), IDSA 2019 {Momper 2019}, v katerem so opisani rezultati študije IMPAACT P1026s. Farmakokinetični podatki, o katerih so poročali v tej študiji, so pokazali nižjo izpostavljenost kobicistatu (KOBİ) in atazanavirju (ATV), ko je bil kobicistat (KOBİ) uporabljen kot ojačevalec skupaj z ATV med nosečnostjo, zlasti v drugem in tretjem trimesečju, v primerjavi z obdobjem po porodu. Ta ugotovitev je bila skladna s prejšnjimi študijami, ki so pokazale nižjo izpostavljenost po uporabi elvitegravirja (EVG) in darunavirja (DRV), potem ko sta bila med nosečnostjo uporabljena kot ojačevalca skupaj s KOBİ {Best 2017, Momper 2018}.

Krovni dokument farmacevtske družbe (CCDS) za KOBİ je bil predhodno posodobljen z vključitvijo navedbe, da je izpostavljenost KOBİ med nosečnostjo nižja in da je treba natančno spremljati virusno obremenitev pri nosečnicah (kot je bilo poročano v prejšnjem PSUR za KOBİ [27. avgust 2017 – 26. avgust 2018]). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je posledično predložil predlog za posodobitev povzetka glavnih značilnosti in navodila za uporabo KOBİ, kar je bilo potrjeno z manjšimi spremembami.

Ta predlog za posodobitev informacij o zdravilu Tybost je skladen s predhodno odobrenimi posodobitvami za nosečnost v zvezi z uporabo darunavirja in kobicistata med nosečnostjo (postopek EMEA/H/C/002572/WS1401/0044) in z nedavno odobreno posodobitvijo poglavja o nosečnosti v informacijah o zdravilu EVOTAZ (atazanavir/kobicistat) (postopek EMEA/H/C/003904/II/0030).

Zato – in kot predlaga imetnik dovoljenja za promet z zdravilom – se povzetki glavnih značilnosti in navodila za uporabo zdravil, ki vsebujejo kobicistat, posodobijo z dodatkom opozorila, da se med nosečnostjo ne sme uvesti zdravljenje z atazanavirjem/kobicistatom in da morajo ženske, ki med zdravljenjem z atazanavirjem/kobicistatom zanosijo, preiti na alternativni režim zdravljenja. Posledično je treba črtati sedanje priporočilo, da se kobicistat in atazanavir med nosečnostjo uporabljata samo, če potencialna korist upravičuje potencialno tveganje za plod in mater.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

### **Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za kobicistat odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) kobicistat, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.