

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tybost 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg кобицистат (cobicistat).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 59 микрограма сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Оранжева, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана таблетка с диаметър 10,3 mm, с вдлъбнато релефно означение "GSI" от едната страна и гладка от другата страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tybost е показан като фармакокинетичен енансер на атазанавир 300 mg един път дневно или дарунавир 800 mg един път дневно като част от комбинирана антиретровирусна терапия при възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи, инфектирани с човешкия вирус на имунната недостатъчност тип 1 (HIV-1):

- с тегло най-малко 35 kg при едновременно приложение с атазанавир или
- с тегло най-малко 40 kg при едновременно приложение с дарунавир.

Вижте точки 4.2, 4.4, 5.1 и 5.2.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на инфекция с HIV.

Дозировка

Tybost се използва в комбинация с атазанавир или дарунавир и по тази причина трябва да се направи справка с Кратката характеристика на продукта атазанавир или дарунавир.

Tybost трябва да се приема перорално един път дневно с храна.

Дозите на Tybost и едновременно прилагания протеазен инхибитор атазанавир или дарунавир са представени в Таблицы 1 и 2.

Таблица 1: Схеми на прилагане при възрастни

Доза на Tybost	Доза на протеазния инхибитор на HIV-1
150 mg един път дневно	Атазанавир 300 mg един път дневно
	Дарунавир 800 mg един път дневно

Таблица 2: Схеми на прилагане при юноши на възраст 12 години и по-големи, с тегло ≥ 35 kg

Телесно тегло (kg)	Доза на Tybost	Доза на протеазния инхибитор на HIV-1
≥ 40	150 mg един път дневно	Атазанавир 300 mg един път дневно
		Дарунавир 800 mg един път дневно
от 35 до < 40	150 mg един път дневно	Атазанавир 300 mg един път дневно

Ако пациентът пропусне една доза Tybost в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Tybost с храна възможно най-скоро и да продължи по своята обичайна схема на прилагане в комбинация с атазанавир или дарунавир. Ако пациент пропусне една доза Tybost с повече от 12 часа, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната схема на прилагане.

Специални популации

Старческа възраст

Липсват данни, на базата на които да се направят препоръки за дозировката при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата на кобицистат за пациенти с бъбречно увреждане, включително за пациенти с тежко бъбречно увреждане. Кобицистат не е проучван при пациенти на диализа, и затова не може да се направи препоръка за тези пациенти.

Установено е, че кобицистат понижава изчисления креатининов клирънс в резултат на потискане на тубулната секреция на креатинина. Кобицистат не трябва да се започва при пациенти с креатининов клирънс под 70 ml/min, ако дозата на някое от прилаганите едновременно средства (напр. емтрицитабин, ламивудин, тенофовир дизопроксил или адефовир) трябва да се адаптира на базата на креатининовия клирънс. Вижте точки 4.4, 4.8 и 5.2.

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата на кобицистат при пациенти с леко (Child-Pugh клас А) или умерено (Child-Pugh клас В) чернодробно увреждане. Кобицистат не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С). По тази причина не се препоръчва употребата на Tybost при такива пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на кобицистат, прилаган едновременно с атазанавир при деца на възраст 0 до под 12 години, или с тегло под 35 kg не са установени. Безопасността и ефикасността на кобицистат, прилаган едновременно с дарунавир при деца на възраст 0 до под 12 години, или с тегло под 40 kg не са установени. Липсват данни.

Бременност

Лечението с кобицистат и атазанавир или дарунавир по време на бременност води до по-ниска експозиция на атазанавир или дарунавир. Затова лечението с кобицистат и атазанавир или дарунавир не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на лечението с кобицистат и атазанавир или дарунавир, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.4 и 4.6). Дарунавир/ритонавир може да се разглеждат като алтернативна схема на лечение.

Начин на приложение

Tybost трябва да се приема перорално, веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2). Филмираните таблетки не трябва да се дъвчат или разтрошават.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с лекарствени продукти, чийто клирънс силно зависи от СУР3А и при които повишените плазмени концентрации се свързват със сериозни и/или животозастрашаващи събития, е противопоказано. Поради това Tybost не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, които включват, но не се ограничават до следните (вж. точки 4.4 и 4.5):

- алфа 1-адренорецепторни антагонисти: алфузозин
- антиаритмични средства: амиодарон, хинидин
- производни на моравото рогче: дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин
- инхибитори на HMG Co-A редуктазата: ловастатин, симвастатин
- невролептици/антипсихотици: пимозид, луразидон
- инхибитори на PDE-5: силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония
- седативни/сънотворни средства: приложен перорално мидазолам, триазолам

Противопоказано е едновременното приложение с лекарствени продукти, които са силни индуктори на СУР3А, поради опасност от загуба на терапевтичен ефект. Поради това Tybost не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, които включват, но не се ограничават до следните (вж. точки 4.4 и 4.5):

- антиконвулсанти: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин
- антимикробактериални средства: рифампицин
- растителни продукти: жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Едновременното приложение с дабигатран етексилат, субстрат на Р-гликопротеин (P-gp), е противопоказано (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

По своя механизъм на действие кобицистат представлява силен инхибитор на СУР3А и е субстрат на СУР3А.

При едновременно приложение с кобицистат се наблюдават повишени плазмени концентрации на лекарствените продукти, които се метаболизират от СУР3А (включително атазанавир и дарунавир). По-високите плазмени концентрации на едновременно прилаганите лекарствени продукти могат да доведат до повишени или по-продължителни терапевтични ефекти или нежелани лекарствени реакции. За лекарствените продукти, които се метаболизират от СУР3А, тези по-високи плазмени концентрации могат евентуално да доведат до сериозни и/или животозастрашаващи събития (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на кобицистат с лекарствени продукти, които са индуктори на СУР3А, е противопоказано или не се препоръчва (вж. точки 4.3 и 4.5), понеже по-ниските плазмени концентрации на кобицистат биха могли да доведат до плазмени нива, които не са достатъчни да се постигне адекватно подобряване на фармакокинетичния ефект на атазанавир или дарунавир.

Едновременното приложение на кобицистат с лекарствени продукти, които инхибират СУР3А, може да понижи клирънса на кобицистат, което да доведе до неговото повишаване в плазмата (вж. точка 4.5).

Кобицистат е слаб инхибитор на CYP2D6 и се метаболизира в малка степен от CYP2D6. Едновременното приложение с кобицистат може да доведе до повишени плазмени концентрации на лекарствените продукти, които се метаболлизират от CYP2D6 (вж. точки 4.3 и 4.5).

Кобицистат инхибира транспортерните P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 и OATP1B3. Едновременното приложение на кобицистат при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на едновременно приеманите лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

За разлика от ритонавир, кобицистат не е индуктор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1. При смяна на фармакокинетичния енхансер от ритонавир на кобицистат е необходимо повишено внимание през първите две седмици на лечение с кобицистат, особено ако дозите на съпътстващо прилаганите лекарствени продукти са били титрирани или адаптирани по време на употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер (вж. точка 4.5).

Изисквания към контрацепцията

Плазмените концентрации на етинилестрадиол се понижават след едновременно приложение на дроспиренон/етинилестрадиол с дарунавир/кобицистат. Препоръчва се да се използват алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки, когато едновременно се прилагат контрацептиви на основата на естроген с дарунавир/кобицистат.

Плазмените концентрации на дроспиренон се повишават след приложение на дроспиренон/етинилестрадиол с атазанавир/кобицистат или с дарунавир/кобицистат. Ако дроспиренон/етинилестрадиол се прилага едновременно с атазанавир/кобицистат или дарунавир/кобицистат, се препоръчва клинично наблюдение поради риск от хиперкалиемия.

Липсват данни, за да се направят препоръки относно употребата на атазанавир/кобицистат или дарунавир/кобицистат с други перорални контрацептиви. Трябва да се обмислят алтернативни форми на контрацепция (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение на Tybost и антиретровирусни лекарствени продукти

Tybost трябва да се прилага едновременно или с атазанавир 300 mg един път дневно или с дарунавир 800 mg един път дневно (вж. точка 4.2). Безопасността и ефикасността при употреба на кобицистат с атазанавир или с дарунавир, когато се използват в друга схема на прилагане не са установени. От рандомизирани контролирани проучвания има данни за противовирусната ефикасност за потенциран с кобицистат атазанавир, но не и за потенциран с кобицистат дарунавир (вж. точки 5.1 и 5.2).

Tybost не трябва да се използва като фармакокинетичен енхансер на друг HIV-1 протеазен инхибитор или на друг антиретровирусен лекарствен продукт, който изисква потенциране, тъй като няма установени препоръки за дозиране за такова едновременно приложение и то може да доведе до недостатъчно плазмено ниво на антиретровирусния(ите) лекарствен(и) продукт(и), което би довело до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност (вж. точка 4.2).

Когато кобицистат се прилага едновременно с атазанавир или дарунавир, не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, за което е необходим фармакокинетичен енхансер чрез едновременно приложение на инхибитор на CYP3A4 за достигане на желаните терапевтични плазмени концентрации (т.е. друг протеазен инхибитор). Не са установени препоръки за дозирането в такива комбинации и едновременното приложение може да доведе до понижени плазмени концентрации на атазанавир, дарунавир и/или на другите антиретровирусни средства, изискващи фармакокинетичен енхансер, което би довело до загуба на антиретровирусна активност и развитие на резистентност.

Тубост не трябва да се използва в комбинация с други лекарствени продукти, съдържащи кобицистат, или с ритонавир, поради сходните ефекти на кобицистат и ритонавир върху СУР3А.

Ефекти върху изчисления креатининов клирънс

Установено е, че кобицистат понижава изчисления креатининов клирънс в резултат на потискане на тубулната секреция на креатинина. Този ефект върху серумния креатинин, водещ до понижаване на изчисления креатининов клирънс, трябва да се има предвид, когато кобицистат се прилага при пациенти, при които изчисленият креатининов клирънс се използва като насока за лечението, включително за адаптиране на дозите на едновременно прилагани лекарствени продукти.

Тубост не трябва да се започва при пациенти с креатининов клирънс под 70 ml/min, ако дозите на едно или повече от едновременно прилаганите средства трябва да се адаптират на базата на креатининовия клирънс (напр. емтрицитабин, ламивудин, тенофовир дизопроксил или адефовир). Вижте точки 4.2, 4.8 и 5.2.

Понастоящем има недостатъчни данни, за да се определи дали едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и кобицистат е свързано с повишен риск от поява на нежелани реакции от страна на бъбреците в сравнение със схеми, които включват тенофовир дизопроксил без кобицистат.

Чернодробно заболяване

Кобицистат не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C). По тази причина не се препоръчва употребата на Тубост при такива пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бременност

Установено е, че лечението с кобицистат и атазанавир или дарунавир по време на втория и третия триместър на бременността води до по-ниска експозиция на атазанавир или дарунавир в сравнение с периода след раждане. Нивата на кобицистат намаляват и е възможно да не бъде достигната достатъчна степен на потенциране. Значително понижената експозиция на атазанавир или дарунавир може да доведе до вирусологичен неуспех и повишен риск от предаване на HIV инфекцията от майката на детето. Затова лечението с кобицистат и атазанавир или дарунавир не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на лечението с кобицистат и атазанавир или дарунавир, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.2 и 4.6). Дарунавир, прилаган с ниска доза ритонавир, може да се разглежда като алтернативна схема на лечение.

Помощни вещества

Тубост съдържа азо багрилото сънсет жълто FCF (E110), който може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По своя механизъм на действие кобицистат представлява силен инхибитор на СУР3А и е субстрат на СУР3А. При едновременно приложение с кобицистат се наблюдават повишени плазмени концентрации на лекарствените продукти, които се метаболизират от СУР3А (включително атазанавир и дарунавир).

Кобицистат е слаб инхибитор на СУР2D6 и се метаболизира в малка степен от СУР2D6. Едновременното приложение с кобицистат може да доведе до повишени плазмени концентрации на лекарствените продукти, които се метаболизират от СУР2D6 (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кобицистат инхибира транспортерните P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 и OATP1B3. Едновременното приложение на Tybost с лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на едновременно приеманите лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Не се очаква кобицистат да инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19.

Не се очаква кобицистат да индуцира CYP3A4 или P-gp (MDR1).

За разлика от ритонавир, кобицистат не е индуктор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1. При смяна на фармакокинетичния енхансер от ритонавир на кобицистат е необходимо повишено внимание през първите две седмици на лечение с Tybost, особено ако дозите на съпътстващо прилаганите лекарствени продукти са били титрирани или адаптирани по време на употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер (вж. точка 4.4).

Противопоказано съпътстващо приложение

Лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A и се метаболизират в голяма степен при първото преминаване, са по-склонни към големи повишения на експозицията, когато се прилагат едновременно с кобицистат. Противопоказано е едновременното приложение на кобицистат с лекарствени продукти като дихидроерготамин, ерготамин, ергометрин, перорално приложен мидазолам, триазолам, амиодарон, хинидин, пимозид, луразидон, алфузозин, симвастатин, ловастатин, и силденафил, които за клирънс са силно зависими от CYP3A, и за които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи събития (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на кобицистат с някои лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A (като жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) може да доведе до понижени плазмени концентрации на кобицистат и вследствие на това - на атазанавир или дарунавир, които се потенцират, което би довело до загуба на терапевтичен ефект и евентуално развитие на резистентност (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва съпътстващо приложение

Едновременното приложение на кобицистат и някои лекарствени продукти, които представляват умерени до слаби индуктори на CYP3A може да доведе до понижена плазмена концентрация на кобицистат и вследствие на това – на атазанавир или дарунавир, които се потенцират, което би довело до загуба на терапевтичен ефект и евентуално развитие на резистентност. Някои примери включват, но не се ограничават до етравирин, ефавиренц, невирапин и бозентан (вж. Таблица 3).

Едновременното приложение на кобицистат с лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A, може да доведе до повишена плазмена концентрация на кобицистат. Някои примери включват, но не се ограничават до итраконазол, кетоконазол, и вориконазол (вж. Таблица 3).

Когато кобицистат се прилага едновременно с атазанавир или дарунавир, не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, за което е необходим фармакокинетичен енхансер чрез едновременно приложение на инхибитор на CYP3A4 за достигане на желаните терапевтични плазмени концентрации (т.е. друг протеазен инхибитор). Не са установени препоръки за дозировката в такива комбинации и едновременното приложение може да доведе до понижени плазмени концентрации на атазанавир, дарунавир и/или на другите антиретровирусни средства, изискващи фармакокинетичен енхансер, което би довело до загуба на антиретровирусна активност и развитие на резистентност.

Други взаимодействия

Взаимодействията на кобицистат с евентуално едновременно прилагани лекарствени продукти са изброени в Таблица 3 по-долу (повишението е отбелязано с “↑”, понижението - с “↓”, липсата на промяна - с “↔”). Тези взаимодействия се базират или на проучвания за лекарствени взаимодействия, или на предвидени взаимодействия в резултат от очакваната степен на взаимодействие и възможността за сериозни и/или животозастрашаващи събития или загуба на ефикасност.

За допълнителни лекарствени взаимодействия с атазанавир или дарунавир, направете справка със съответната кратка характеристика на продукта при използване на Tybost.

Таблица 3: Взаимодействия между кобицистат и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с кобицистат 150 mg и атазанавир или дарунавир
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)		
Тенофовир дизопроксил ¹	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с кобицистат се очаква да повиши плазмената концентрация на тенофовир. Тенофовир: AUC: ↑ 23% C _{max} : ↑ 55%	Това увеличение не се счита за клинично значимо и не налага адаптиране на дозата на тенофовир дизопроксил.
Не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ)		
Ефавиренц (600 mg единична доза)	Едновременното приложение на ефавиренц с кобицистат се очаква да понижи плазмените концентрации на кобицистат. Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 13% C _{min} : НО	Възможно е плазмените концентрации на атазанавир или дарунавир да се понижат като следствие от понижението на плазмените концентрации на кобицистат, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност. Не се препоръчва едновременното им приложение (вж. точка 4.4).
Етравирин	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на етравирин и кобицистат се очаква да понижи плазмените концентрации на кобицистат.	Възможно е плазмените концентрации на атазанавир или дарунавир да се понижат като следствие от понижението на плазмените концентрации на кобицистат, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност. Не се препоръчва едновременното им приложение (вж. точка 4.4).
Невирапин	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на невирапин и кобицистат се очаква да понижи плазмените концентрации на кобицистат. Възможно е плазмените концентрации на невирапин да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	Възможно е плазмените концентрации на атазанавир или дарунавир да се понижат като следствие от понижението на плазмените концентрации на кобицистат, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност. Не се препоръчва едновременното им приложение (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с кобицистат 150 mg и атазанавир или дарунавир
Рилпивирин	<p>Взаимодействието не е проучвано.</p> <p>Едновременното приложение на рилпивирин и кобицистат се очаква да повиши плазмените концентрации на рилпивирин.</p> <p>Не се очаква рилпивирин да повлияе плазмената концентрация на кобицистат.</p>	<p>Не се налага адаптиране на дозата на рилпивирин, когато атазанавир/кобицистат или дарунавир/кобицистат съпътстващо се прилагат с рилпивирин.</p>
CCR5 антагонисти		
Маравирок	<p>Взаимодействието не е проучвано.</p> <p>Маравирок е субстрат на CYP3A и плазмената му концентрация се повишава, когато се прилага едновременно с мощни инхибитори на CYP3A.</p>	<p>При едновременното прилагане на маравирок и Tубost пациентите трябва да получават маравирок 150 mg два пъти дневно. За повече информация, вижте кратката характеристика на продукта маравирок.</p>
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА		
Противогъбични средства		
Кетоконазол	<p>Взаимодействието не е проучвано.</p> <p>Възможно е концентрациите на кетоконазол и/или кобицистат да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.</p>	<p>При едновременно приложение на кетоконазол и Tубost максималната дневна доза кетоконазол не трябва да надвишава 200 mg на ден. Препоръчва се повишено внимание и клинично проследяване при едновременно приложение.</p>
Итраконазол Вориконазол Позаконазол Флуконазол	<p>Възможно е концентрациите на итраконазол, флуконазол и позаконазол да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.</p> <p>Възможно е концентрацията на вориконазол да се повиши или понижи при едновременно приложение с кобицистат.</p>	<p>Препоръчва се клинично проследяване при едновременно приложение с Tубost.</p> <p>При едновременно приложение с кобицистат, максималната дневна доза итраконазол не трябва да надвишава 200 mg на ден.</p> <p>Вориконазол не трябва да се използва, освен ако се счита, че възможната полза превишава риска, свързан с непредвидимия ефект върху плазмените концентрации.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с кобицистат 150 mg и атазанавир или дарунавир
Антимикобактериални средства		
Рифабутин (150 mg през ден)/елвитегравир (150 mg един път дневно)/кобицистат (150 mg един път дневно)	<p>Едновременното приложение на рифабутин, мощен индуктор на CYP3A, може значимо да понижи плазмените концентрации на кобицистат.</p> <p>Кобицистат: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 66%</p> <p>Рифабутин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>25-О-дезацетил-рифабутин: AUC: ↑ 525% C_{max}: ↑ 384% C_{min}: ↑ 394%</p>	<p>Не се препоръчва едновременното приложение на кобицистат и рифабутин. Ако е необходимо комбинирането им, препоръчителната доза рифабутин е 150 mg 3 пъти седмично в определени дни (напр. понеделник-сряда-петък). Препоръчва се по-стриктно проследяване за свързани с рифабутин нежелани лекарствени реакции, включително неутропения и увеит, поради очаквано повишаване на експозицията на дезацетилрифабутин. Не е проучено допълнително понижаване на дозата на рифабутин. Трябва да се има предвид, че прием два пъти седмично на доза от 150 mg може да не осигурява оптимална експозиция на рифабутин, водейки до риск от резистентност към рифабутин и неуспех на лечението.</p>
Макролидни антибиотици		
Кларитромицин	<p>Взаимодействието не е проучвано.</p> <p>Възможно е концентрациите на кларитромицин да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.</p>	<p>Възможно е концентрациите на кларитромицин да се повишат при едновременно приложение с кобицистат. Трябва да се има предвид използване на алтернативни антибиотици при едновременно приложение с атазанавир/кобицистат. Направете справка с кратката характеристика на продукта атазанавир относно препоръки за дозировката.</p> <p>При едновременно приложение на кларитромицин с дарунавир/кобицистат, направете справка с кратката характеристика на продукта дарунавир относно препоръки за дозировката.</p>
АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ СРЕДСТВА		
Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин	<p>Взаимодействието не е проучвано.</p> <p>Възможно е концентрациите на тези лекарствени продукти да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.</p>	<p>Концентрациите на тези лекарствени продукти могат да се повишат при едновременно приложение с Tybost, водещо до евентуално увеличаване на нежеланите събития, които обичайно се свързват с тези противоракови лекарствени продукти.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с кобицистат 150 mg и атазанавир или дарунавир
ГЛЮКОКОРТИКОИДИ		
Всички кортикостероиди, с изключение на продукти за прилагане върху кожата		
Кортикостероиди, метаболизирани предимно чрез CYP3A (включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон).	Взаимодействието не е проучвано. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти могат да се повишат при едновременно приложение с кобицистат, което да доведе до понижаване на серумните концентрации на кортизол.	Съпътстващо приложение на кобицистат и кортикостероиди, които се метаболизират чрез CYP3A, както и флутиказон пропионат или други инхалаторни или назални кортикостероиди, може да увеличи риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и надбъбречна супресия. Не се препоръчва едновременно приложение с кортикостероиди, които се метаболизират чрез CYP3A, освен ако потенциалната полза за пациента превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни кортикостероидни ефекти. Трябва да се обмисли употребата на алтернативни кортикостероиди, които се метаболизират в по-ниска степен чрез CYP3A, напр. беклометазон за интраназално или инхалаторно приложение, особено за дългосрочна употреба.
ПЕРОРАЛНИ ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДИАБЕТ		
Метформин	Взаимодействието не е проучвано. Кобицистат обратимо инхибира MATE1, и е възможно повишаване на концентрациите на метформин при едновременно приложение с кобицистат.	Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите и адаптиране на дозата на метформин при пациенти, приемащи Tybost.
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон	Метадон: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата на метадон.
Бупренорфин/налуксон	Бупренорфин: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Налуксон: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Не се налага адаптиране на дозата на кобицистат.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с кобицистат 150 mg и атазанавир или дарунавир
ПЕРОАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Дроспиренон/ етинилестрадиол (3 mg/0,02 mg единична доза)/дарунавир (800 mg веднъж дневно)/кобицистат (150 mg веднъж дневно)	Дроспиренон: AUC: ↑ 58% C _{max} : ↔ C _{min} : NC Етинилестрадиол: AUC: ↓ 30% C _{max} : ↔ C _{min} : NC	Плазмените концентрации на етинилестрадиол се понижават след едновременно приложение на дроспиренон/етинилестрадиол с дарунавир/кобицистат. Препоръчва се да се използват алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки, когато едновременно се прилагат контрацептиви на основата на естроген с дарунавир/кобицистат. Плазмените концентрации на дроспиренон се повишават след едновременно приложение на дроспиренон/етинилестрадиол с дарунавир/кобицистат. Ако дроспиренон/етинилестрадиол се прилага едновременно с дарунавир/кобицистат, се препоръчва клинично наблюдение поради риск от хиперкалиемия.
Дроспиренон/ етинилестрадиол (3 mg/0,02 mg единична доза)/атазанавир (300 mg веднъж дневно)/кобицистат (150 mg веднъж дневно)	Дроспиренон: AUC: ↑ 130% C _{max} : ↔ C _{min} : NC Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NC	Плазмените концентрации на дроспиренон се повишават след едновременно приложение на дроспиренон/етинилестрадиол с атазанавир/кобицистат. Ако дроспиренон/етинилестрадиол се прилага едновременно с атазанавир/кобицистат, се препоръчва клинично наблюдение поради риск от хиперкалиемия.
Норгестимат/ етинилестрадиол	Взаимодействието не е проучвано. Възможно е концентрациите на норгестимат да бъдат повлияни при едновременно приложение с кобицистат.	Липсват данни, от които да се направят препоръки за приложението на дарунавир/кобицистат или атазанавир/кобицистат с перорални контрацептиви, различни от дроспиренон/етинилестрадиол. Трябва да се обмислят алтернативни форми на контрацепция.
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дизопирамид Флекаинид Системен лидокаин Мексилетин Пропафенон	Взаимодействието не е проучвано. Възможно е концентрациите на тези антиаритмични лекарствени продукти да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	Препоръчва се повишено внимание и клинично проследяване при едновременно приложение на тези антиаритмични лекарствени продукти с Tybost.
Дигоксин (единична доза от 0,5 mg)/кобицистат (многократни дози от 150 mg)	Възможно е плазмените концентрации на дигоксин да се повишат при едновременно приложение с кобицистат. Дигоксин: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41% C _{min} : NO	Пиковата концентрация на дигоксин се повишава при едновременно приложение с Tybost. Първоначално трябва да се предпише най-ниската доза дигоксин. Серумните концентрации на дигоксин трябва да се проследяват и да се използват за титриране на дозата на дигоксин, за да се получат желаните клинични ефекти.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с кобицистат 150 mg и атазанавир или дарунавир
АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ СРЕДСТВА		
Метопролол Тимолол	Взаимодействието не е проучвано. Възможно е концентрациите на бета-блокери да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	Препоръчва се клинично проследяване и може да се наложи понижаване на дозата, когато тези бета-блокери се прилагат едновременно с Tybost.
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Взаимодействието не е проучвано. Възможно е концентрациите на блокери на калциевите канали да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите събития, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с Tybost.
АНТАГОНИСТИ НА ЕНДОТЕЛИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ		
Бозентан	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на бозентан с кобицистат може да доведе до понижени плазмени концентрации на кобицистат.	Възможно е плазмените концентрации на атазанавир или дарунавир да се понижат като следствие от понижението на плазмените концентрации на кобицистат, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност. Не се препоръчва едновременното им приложение (вж. точка 4.4).
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Дабигатран	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение с Tybost може да увеличи плазмените концентрации на дабигатран с ефекти, подобни на наблюдаваните с други силни инхибитори на P-gp.	Едновременното приложение на кобицистат с дабигатран е противопоказано.
Апиксабан Ривароксабан Едоксабан	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение с кобицистат може да причини увеличени плазмени концентрации на DOAC, което може да доведе до повишен риск от кървене.	Не се препоръчва едновременното приложение на апиксабан, ривароксабан или едоксабан с Tybost.
Варфарин	Взаимодействието не е проучвано. Възможно е концентрациите на варфарин да бъдат повлияни при едновременно приложение с кобицистат.	Препоръчва се проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) при едновременно приложение с Tybost.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с кобицистат 150 mg и атазанавир или дарунавир
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин (200 mg два пъти дневно)/елвитегравир (150 mg един път дневно)/кобицистат (150 mg един път дневно)	<p>Едновременното приложение на карбамазепин, мощен индуктор на CYP3A, може значимо да понижи плазмените концентрации на кобицистат.</p> <p>Кобицистат: AUC: ↓ 84% C_{max}: ↓ 72% C_{min}: ↓ 90%</p> <p>Карбамазепин: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↑ 40% C_{min}: ↑ 51%</p> <p>Карбамазепин-10,11-епоксид: AUC: ↓ 35% C_{max}: ↓ 27% C_{min}: ↓ 41%</p>	<p>Карбамазепин, мощен индуктор на CYP3A, понижава плазмените концентрации на кобицистат и тези на атазанавир или дарунавир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност. Едновременното приложение на кобицистат с карбамазепин е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
ИНХАЛАТОРНИ БЕТА-АГОНИСТИ		
Салметерол	<p>Взаимодействието не е проучвано.</p> <p>Едновременното приложение на салметерол с кобицистат може да доведе до повишени плазмени концентрации на салметерол.</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на салметерол са свързани с опасност от сериозни и/или животозастрашаващи реакции.</p> <p>Не се препоръчва едновременно приложение на салметерол и Tybost (вж. точка 4.4).</p>
ИНХИБИТОРИ НА HMG Co-A РЕДУКТАЗАТА		
Флувастатин Питавастатин Правастатин	<p>Взаимодействието не е проучвано.</p> <p>Възможно е плазмените концентрации на инхибиторите на HMG Co-A редуктазата да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.</p>	<p>Очаква се плазмените концентрации на питавастатин, флувастатин или правастатин да се повишат при едновременно приложение с атазанавир/кобицистат или дарунавир/кобицистат.</p> <p>Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на кобицистат с питавастатин.</p> <p>Направете справка с кратката характеристика на продукта атазанавир или дарунавир за допълнителна информация относно употребата в комбинация с тези лекарствени продукти.</p>
Розувастатин (10 mg единична доза)/атазанавир (300 mg веднъж дневно)/кобицистат (150 mg веднъж дневно)	<p>Розувастатин: AUC: ↑ 242% C_{max}: ↑ 958% C_{min}: NC</p> <p>Кобицистат: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Плазмените концентрации на розувастатин се повишават при едновременно приложение с атазанавир/кобицистат.</p> <p>Когато е необходимо едновременно приложение, не превишавайте 10 mg розувастатин дневно и се препоръчва клинично проследяване с оглед на безопасността (напр. миопатия).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с кобицистат 150 mg и атазанавир или дарунавир
Розувастатин (10 mg единична доза)/дарунавир (800 mg веднъж дневно)/кобицистат (150 mg веднъж дневно)	<p>Розувастатин: AUC: ↑ 93% C_{max}: ↑ 277% C_{min}: NC</p> <p>Кобицистат: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Плазмените концентрации на розувастатин се повишават при едновременно приложение с дарунавир/кобицистат.</p> <p>Препоръчва се да започнете с възможно най-ниската препоръчителна доза розувастатин и да се титрира въз основа на клиничния отговор, при проследяване с оглед на безопасността (напр. миопатия).</p>
Аторвастатин (10 mg единична доза)/атазанавир (300 mg)/кобицистат (150 mg веднъж дневно)	<p>Аторвастатин: AUC: ↑ 822% C_{max}: ↑ 1785% C_{min}: NC</p> <p>Кобицистат: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Плазмените концентрации на аторвастатин се повишават при едновременно приложение с атазанавир/кобицистат.</p> <p>Не се препоръчва едновременно приложение.</p>
Аторвастатин (10 mg единична доза)/дарунавир (800 mg)/кобицистат (150 mg веднъж дневно)	<p>Аторвастатин: AUC: ↑ 290% C_{max}: ↑ 319% C_{min}: NC</p> <p>Кобицистат: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Плазмените концентрации на аторвастатин се повишават при едновременно приложение с дарунавир/кобицистат.</p> <p>Когато е необходимо едновременно приложение, препоръчва се да се започне с доза 10 mg аторвастатин дневно и да се титрира въз основа на клиничния отговор, при проследяване с оглед на безопасността (напр. миопатия).</p>
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5 (PDE-5)		
Силденафил Тадалафил Варденафил	<p>Взаимодействието не е проучвано.</p> <p>Инхибиторите на PDE-5 се метаболизират основно чрез CYP3A. Едновременното приложение с кобицистат може да доведе до повишени плазмени концентрации на силденафил, тадалафил и варденафил, което може да доведе до свързани с инхибиторите на PDE-5 нежелани реакции.</p>	<p>Едновременното приложение на Tybost със силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония е противопоказано (вж. точка 4.3).</p> <p>Необходимо е повишено внимание, включително обмисляне на намаляване на дозата, при едновременно приложение на Tybost с тадалафил за лечение на белодробна артериална хипертония.</p> <p>За лечение на еректилна дисфункция се препоръчва единична доза силденафил не по-голяма от 25 mg за 48 часа, единична доза варденафил не по-голяма от 2,5 mg за 72 часа или единична доза тадалафил не по-голяма от 10 mg за 72 часа при едновременно приложение на Tybost.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с кобицистат 150 mg и атазанавир или дарунавир
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Селективни инхибитори на серотониновия ре-ъптейк (SSRIs)		
Тразодон	Взаимодействието не е проучвано. Възможно е плазмените концентрации на тразодон да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	Може да се наложи титриране на дозата за повечето лекарствени продукти от групата на SSRI, когато се прилагат едновременно с Tybost.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Взаимодействието не е проучвано. Възможно е концентрациите на тези имunosупресори да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	Препоръчва се терапевтично проследяване при едновременно приложение с Tybost.
НЕВРОЛЕПТИЦИ		
Перфеназин Рисперидон Тиоридазин	Взаимодействието не е проучвано. Едновременното приложение на невролептици с кобицистат може да доведе до повишени плазмени концентрации на невролептици.	При тези невролептици трябва да се мисли за намаляване на дозата на невролептика, ако се прилагат едновременно с Tybost.
СЕДАТИВНИ/СЪНОТВОРНИ СРЕДСТВА		
Бупирон Клоразепат Диазепам Естазолам Флуразепам Золпидем	Взаимодействието не е проучвано. Възможно е концентрациите на тези седативи/сънотворни средства да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	За тези седативни/сънотворни средства може да се препоръча намаляване на дозата и проследяване на концентрациите.
АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА		
Колхицин	Взаимодействието не е проучвано. Възможно е плазмените концентрации на колхицин да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	Може да се наложи намаляване на дозата на колхицин. Кобицистат не трябва да се прилага едновременно с колхицин при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

НО = не е определено

НС = не е изчислено

DOAC = директен перорален антикоагулант

¹ Проведено е проучване с тенофовир дизопроксил фумарат

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени клинични данни от употребата на кобицистат при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти на кобицистат, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лечението с кобицистат и атазанавир или дарунавир по време на бременност води до по-ниска експозиция на атазанавир или дарунавир, което може да е свързано с повишен риск от вирусологичен неуспех и повишен риск от предаване на HIV инфекция от майката на детето. Лечението с кобицистат и атазанавир или дарунавир не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на лечение с кобицистат и атазанавир или дарунавир, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кърмене

Не е известно дали кобицистат/метаболитите му се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на кобицистат/метаболитите му в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. По тази причина Tybost не трябва да се прилага в периода на кърмене.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачетата се препоръчва инфектирани с HIV жени да не кърмят децата си при никакви обстоятелства.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на кобицистат върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на кобицистат върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tybost не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани, че се съобщава за замаяност по време на лечението със схеми, включващи кобицистат.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите реакции за потенцирания с кобицистат атазанавир са в съответствие с профила на безопасност на потенцирания с ритонавир атазанавир. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции към потенцирания с кобицистат атазанавир са свързани с повишени нива на билирубин (вж. Таблица 4).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Безопасността на кобицистат е на база даните към седмица 144 от активно контролирано клинично проучване (GS-US-216-0114) фаза 3, при което 692 нелекувани пациенти са получавали поне една доза потенциран с кобицистат атазанавир (n = 344) или потенциран с ритонавир атазанавир (n = 348), приложени в комбинация от фиксирани дози емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат. От тези 692 пациенти, 613 (300 с прием на атазанавир/кобицистат и 313 с прием на атазанавир/ритонавир) и 496 (250 с прием на атазанавир/кобицистат и 246 с прием на атазанавир/ритонавир) са получили съответно поне 48 и 144 седмично лечение.

Нежелани лекарствени реакции към потенциран с кобицистат атазанавир по време на 144-седмичния опит в клинични проучвания от проучване GS-US-216-0114 са изброени в Таблица 4 по-долу, по системно-органни класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4: Таблично обобщение на нежелани лекарствени реакции към потенциран с кобицистат атазанавир, на база опыта от 144 седмици от проучването фаза 3 GS-US-216-0114

Честота	Нежелани лекарствени реакции
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Чести:	хипергликемия, повишен апетит
<i>Психични нарушения:</i>	
Чести:	безсъние, ярки сънища
Нечести:	депресия, нарушения на съня
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Чести:	главоболие, замаяност, сомнолентност, нарушен вкус
<i>Нарушения на очите:</i>	
Много чести:	очен иктер
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести:	гадене
Чести:	повръщане, диария, диспепсия, болка в корема, раздуване на корема, флатуленция, сухота в устата
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Много чести:	иктер
Чести:	хипербилирубинемия
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести:	обрив
Нечести:	сърбеж
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Нечести:	миалгия
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	
Нечести:	Нефролитиаза, хематурия, протеинурия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Чести:	умора
Нечести:	пирексия, астения

Описание на избрани нежелани реакции

Бъбречно увреждане

Установено е, че кобицистат понижава изчисления креатининов клирънс в резултат на инхибиране на тубулната секреция на креатинина. Повишението на серумния креатинин спрямо изходното ниво в резултат само от инхибиращия ефект на кобицистат обикновено не надвишава 0,4 mg/dl.

В проучването GS-US-216-0114 настъпват понижения на изчисления креатининов клирънс рано при лечението с кобицистат, след което те се стабилизират. Средната (\pm SD) промяна на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) по метода на Cockcroft-Gault след 144 седмици лечение е $-15,1 \pm 16,5$ ml/min в групата на лечение с потенциран с кобицистат атазанавир плюс комбинация от фиксирани дози емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат и $-8,0 \pm 16,8$ ml/min в групата на лечение с потенциран с ритонавир атазанавир плюс комбинация от фиксирани дози емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат.

Ефекти върху черния дроб

При проучването GS-US-216-0114, хипербилирубинемията (> 1 x ULN – горна граница на нормата) е честа: 97,7% в групата на лечение с потенциран с кобицистат атазанавир плюс комбинация от фиксирани дози емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат, и 97,4% в групата на лечение с потенциран с ритонавир атазанавир плюс комбинация от фиксирани дози емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат в хода на 144 седмици лечение. Въпреки това, в групата с потенциране с кобицистат има по-висок процент пациенти с повишен общ билирубин > 2 x ULN – горна граница на нормата в сравнение с тези в групата с потенциране с

ритонавир (88,0% спрямо 80,9%). Честотите на случаите на прекъсване на приема на лекарството поради свързани с билирубина нежелани събития са ниски и сходни в двете групи (4,9% в групата с потенциране с кобицистат и 4,0% в групата с потенциране с ритонавир). Повишение от > 3 x ULN на аланин-аминотрансферазата или на аспартат-аминотрансферазата е регистрирано при 12,8% от участниците в групата с потенциране с кобицистат и при 9,0% в групата с потенциране с ритонавир.

Педиатрична популация

Безопасността на кобицистат е оценена при 21 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти, с вирусна супресия, на възраст от 12 до < 18 години в продължение на 48 седмици в открито клинично проучване (GS-US-216-0128) с потенциран с кобицистат атазанавир (n = 14) или дарунавир (n = 7) плюс два НИОТ. В това проучване профилът на безопасност на кобицистат е подобен на този при възрастни.

Други специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Безопасността на Tybost е оценена при едно отворено клинично проучване (GS-US-236-0118) на потенцирани с кобицистат атазанавир или дарунавир плюс два НИОТ при 73 инфектирани с HIV-1 пациенти с предварително лечение, с лека до умерена степен бъбречно увреждане (eGFR по метода на Cockcroft-Gault 50-89 ml/min), които са преминали от ритонавир към кобицистат като фармакокинетичен енхансер. През седмица 96 средната промяна на серумния креатинин е била $0,07 \pm 0,15$ mg/dl и средната промяна на eGFR по метода на Cockcroft-Gault е била $-6,2 \pm 9,07$ ml/min. Ефектът на кобицистат върху серумния креатинин и eGFR при пациентите, преминаващи от ритонавир на кобицистат в проучване GS-US-236-0118 съответства на ефекта при нелекуваните преди това пациенти в проучване GS-US-216-0114.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране състоянието на пациентите трябва да се следи за доказателства за интоксикация (вж. точка 4.8). Лечението при предозиране с кобицистат се състои от общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничния статус на пациента.

В случаи на предозиране на кобицистат няма специфичен антидот. Тъй като кобицистат се свързва във висока степен с плазмените протеини е малко вероятно той да може значимо да се отстрани чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Всички други терапевтични продукти, АТС код: V03AX03

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

По своя механизъм на действие кобицистат представлява селективен инхибитор на цитохроми Р450 от подсемейството СУР3А. Инхибирането на метаболизма, медиран от СУР3А, от кобицистат повишава системната експозиция на субстратите на СУР3А (като атазанавир или дарунавир), които имат ограничена перорална бионаличност и кратък полуживот поради СУР3А-зависим метаболизъм.

Ефектът на кобицистат върху фармакокинетиката на атазанавир беше демонстрирана при фармакокинетичното подпроучване (n = 48) на проучване фаза 3 GS-US-216-0114, при което инфектирани с HIV-1 пациенти са получавали атазанавир 300 mg + кобицистат 150 mg или атазанавир 300 mg + ритонавир 100 mg, и в двата случая в комбинация с фиксирани дози емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат. Фармакокинетичните параметри на атазанавир в стационарно състояние са сравними при потенциране с кобицистат *спрямо* ритонавир (вж. Таблица 5).

Таблица 5: Фармакокинетични параметри [средно ± SD, (%CV)] на атазанавир във фармакокинетичното подпроучване на проучването фаза 3 GS-US-216-0114

Фармакокинетични параметри на атазанавир	Атазанавир + кобицистат ^a (n = 22)	Атазанавир + ритонавир ^a (n = 26)
AUC _{tau} (µg•h/ml)	46,13 ± 26,18 (56,8)	47,59 ± 24,39 (51,2)
C _{max} (µg/ml)	3,91 ± 1,94 (49,6)	4,76 ± 1,94 (40,8)
C _{tau} (µg/ml)	0,80 ± 0,72 (90,3)	0,85 ± 0,72 (84,7)

^a Плюс основно лечение с комбинация от фиксирани дози емтрицитабин 200 mg и тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg

Подобряващият фармакокинетичен ефект на кобицистат върху дарунавир е оценен във фаза 1 клинично проучване GS-US-216-0115 при 31 здрави участници, на които е прилаган дарунавир 800 mg в комбинация с кобицистат 150 mg или ритонавир 100 mg, всички един път дневно, в продължение на 10 дни. Фармакокинетичните параметри на дарунавир в стационарно състояние са сравними при потенциране с кобицистат *спрямо* ритонавир (вж. Таблица 6).

Таблица 6: Фармакокинетични параметри [средно ± SD (%CV)] на дарунавир 800 mg, прилаган едновременно с кобицистат 150 mg или ритонавир 100 mg веднъж дневно

Фармакокинетични параметри на дарунавир	Дарунавир 800 mg + кобицистат 150 mg един път дневно (n = 31)	Дарунавир 800 mg + ритонавир 100 mg един път дневно (n = 31)
AUC _{tau} (µg•h/ml)	81,08 ± 25,15 (31,0)	79,99 ± 27,20 (34,0)
C _{max} (µg/ml)	7,74 ± 1,69 (21,8)	7,46 ± 1,52 (20,3)
C _{0h} (µg/ml)	2,40 ± 1,22 (50,7)	2,48 ± 0,85 (34,3)

Антивирусна активност *in vitro*

При кобицистат не се открива антивирусна активност срещу HIV-1, HBV или HCV и кобицистат не неутрализира антивирусния ефект на инхибиторите на HIV.

Клиничен опит

Данни за антивирусната ефикасност от рандомизирани контролирани проучвания има за потенциран с кобицистат атазанавир, но не и за потенциран с кобицистат дарунавир (вж. точки 4.4 и 5.2).

При нелекувани пациенти, инфектирани с HIV-1

Безопасността и ефикасността на кобицистат с атазанавир при инфектирани с HIV-1 пациенти са оценени в рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване фаза 3 GS-US-216-0114 при инфектирани с HIV-1 пациенти с изчислен креатининов клирънс на изходно ниво над 70 ml/min, които не са лекувани преди това (n = 692).

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или атазанавир 300 mg + кобицистат 150 mg един път дневно, или атазанавир 300 mg + ритонавир 100 mg един път дневно, всеки прилаган с основно лечение, включващо таблетка с фиксирана комбинация тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg и емтрицитабин 200 mg. Рандомизацията е стратифицирана чрез скрининг на нивото на HIV-1 РНК ($\leq 100\,000$ копия/ml или $> 100\,000$ копия/ml). Степента на вирусологичния отговор е оценена и в двете групи на лечение и вирусологичният успех е дефиниран като постигане на вирусен товар под нивото на детекция (< 50 HIV-1 РНК копия/ml). Известно е, че на изходно ниво вирусите са били чувствителни към атазанавир, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат.

Изходните характеристики и резултатите от лечението през седмици 48 и 144 за проучването GS-US-216-0114 са представени съответно в Таблицы 7 и 8.

Таблица 7: Демографски и изходни характеристики на заболяването на възрастни участници, инфектирани с HIV-1, нелекувани с антиретровирусна терапия от проучване GS-US-216-114

	Атазанавир + кобицистат^a (n = 344)	Атазанавир + ритонавир^a (n = 348)
Демографски характеристики		
Медиана на възрастта, години (мин. - макс.)	36 (19-62)	37 (19-70)
Пол		
Мъже	83,4%	82,5%
Жени	16,6%	17,5%
Етническа принадлежност		
Бели	57,6%	61,8%
Чернокожи или хора с африкански произход	18,9%	18,1%
Азиатци	12,8%	10,6%
Други	10,8%	9,5%
Изходни характеристики на заболяването		
Медиана на изходните стойности на плазмената HIV-1 РНК (интервал) \log_{10} копия/ml	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Процент участници с вирусно натоварване $> 100\,000$ копия/ml	38,4%	41,1%
Медиана на изходния брой на CD4+ клетките (интервал), клетки/mm ³	348 (1-1 075)	341 (10-1 455)
Процент участници с брой на CD4+ клетки < 200 клетки/mm ³	17,4%	16,4%

^a Плюс основно лечение с комбинация от фиксирани дози емтрицитабин 200 mg и тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg

Таблица 8: Вирусологични резултати от рандомизираното лечение при проучване GS-US-216-0114 през седмици 48 и 144

	седмица 48 ^a		седмица 144 ^b	
	Атазанавир + кобицистат ^c (n = 344)	Атазанавир + ритонавир ^c (n = 348)	Атазанавир + кобицистат ^c (n = 344)	Атазанавир + ритонавир ^c (n = 348)
Вирусологичен успех HIV-1 РНК < 50 копия/ml	85%	87%	72%	74%
Разлика в лечението	-2,2% (95% CI = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% CI = -8,7%, 4,5%)	
Вирусологичен неуспех^b	6%	4%	8%	5%
Липса на вирусологични данни във времеви период през седмица 48 или 144	9%	9%	20%	21%
Прекратен прием на проучваното лекарство поради нежелано събитие или смърт ^г	6%	7%	11%	11%
Прекратен прием на проучваното лекарство по други причини и последни измерени стойности на HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^д	3%	2%	8%	10%
Липсващи данни от времеви период, но продължаващ приема на проучваното лекарство	0%	0%	< 1%	< 1%

^a Времевият период през седмица 48 е между ден 309 и ден 378 (включително).

^b Времевият период през седмица 144 е между ден 967 и ден 1 050 (включително).

^b Включва участници, които са имали ≥ 50 копия/ml във времеви периоди през седмица 48 или 144; участници, които рано са прекратили участието си в проучването поради липса или загуба на ефикасност, участници, които са прекратили участието си поради причини, различни от нежелано събитие, смърт, липса или загуба на ефикасност, и са имали виремия ≥ 50 копия/ml при прекратяване на участието.

^г Включва пациенти, които са прекратили участието си поради нежелано събитие или смърт във всеки един момент от ден 1 до времеви период, ако това е довело до липса на вирусологични данни по отношение на лечението в дефинирания времеви период.

^д Включва участници, които са прекратили участието си по причини, различни от нежелано събитие, смърт, липса или загуба на ефикасност; напр. оттеглено съгласие, загубени в хода на проследяването.

^c Плюс основно лечение с комбинация от фиксирани дози емтрицитабин 200 mg и тенофовир дизопротексил фумарат 300 mg

Атазанавир + кобицистат + плюс комбинация от фиксирани дози емтрицитабин и тенофовир дизопротексил фумарат показва не по-малка ефикасност от атазанавир + ритонавир + плюс комбинация от фиксирани дози емтрицитабин и тенофовир дизопротексил фумарат по отношение на постигане на HIV-1 РНК < 50 копия/ml.

Промените в броя на CD4+ клетките по време на седмици 48 и 144 при проучване GS-US-216-0114 са представени на Таблица 9.

Таблица 9: Промени в броя на CD4+ клетките по време на седмици 48 и 144 при проучване GS-US-216-0114

	Седмица 48		Седмица 144	
	Атазанавир + кобицистат ^a (n = 344)	Атазанавир + ритонавир ^a (n = 348)	Атазанавир + кобицистат ^a (n = 344)	Атазанавир + ритонавир ^a (n = 348)
Средно повишаване на броя на CD4+ Т-клетките в сравнение с изходния брой (клетки/mm ³) ^b	213	219	310	332

^a Плюс основно лечение с комбинация от фиксирани дози емтрицитабин 200 mg и тенофовир дизопротексил фумарат 300 mg

^b Липсващи = изключен анализ

При един анализ на пациенти с терапевтичен неуспех до седмица 144 в проучване GS-US-216-0114, за всички 21 случая на вирусологичен неуспех в групата на лечение с кобицистат са налични подлежащи на оценка сдвоени генотипни данни от анализ на изолати на изходно ниво и тези при неуспех на лечението. От 21-те пациенти, 3 са развили свързаната с резистентност към емтрицитабин субституция M184V. При нито един пациент не са възникнали свързаните с резистентност към тенофовир субституции K65R или K70E, или някаква друга субституция, обуславяща първична резистентност към протеазни инхибитори. В групата на ритонавир са били налични генотипни данни за всичките 19 случая на вирусологичен неуспех. От 19-те пациенти, 1 е развил свързаната с резистентност към емтрицитабин субституция M184V, без някоя от асоциираните с резистентност субституции към тенофовир или първична и, свързани с резистентност към протеазен инхибитор субституции.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на кобицистат с атазанавир или дарунавир са оценени в открито проучване GS-US-216-0128 фаза 2/3 при 21 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти, с вирусна супресия, на възраст между 12 и < 18 години с оценен на изходно ниво креатининов клирънс ≥ 90 ml/min. Пациентите получават кобицистат 150 mg един път дневно с атазанавир 300 mg един път дневно (n = 14) или дарунавир 800 mg един път дневно (n = 7), всеки прилаган с основна схема, съдържаща два НИОТ.

Средната възраст на пациентите е 14 години (диапазон: 12 до 17); 62% са от мъжки пол; 38% са азиатци, 33% са бели и 19% чернокожи. На изходно ниво 20/21 участници са имали HIV-1 РНК в плазмата < 50 копия/ml, а 1 е имал HIV-1 РНК в плазмата = 50 копия/ml.

При пациентите, лекувани с кобицистат + атазанавир, медианата на броя на CD4+ клетки и CD4+% на изходно ниво е съответно 770 клетки/mm³ (диапазон: 486 до 1765) и 33% (диапазон: 23% до 45%). В седмица 48, 93% (13/14) от пациентите задържат HIV-1 РНК < 50 копия/ml, а медианата на промяната от изходно ниво в броя на CD4+ клетки и CD4+% е съответно -60 клетки/mm³ и -0,3%. При пациентите, лекувани с кобицистат + дарунавир, медианата на броя на CD4+ клетки и CD4+% на изходно ниво е съответно 1117 клетки/mm³ (диапазон: 658 до 2416) и 45% (диапазон: 28% до 56%). В седмица 48, 86% (6/7) от пациентите задържат HIV-1 РНК < 50 копия/ml (при 1 участник липсват данни), а медианата на промяната от изходно ниво в броя на CD4+ клетки и CD4+% е съответно -342 клетки/mm³ и -6%. Общо 3 от 21 пациенти са били подходящи за анализ на резистентността: 1 пациент не е показал резистентност в протеазата или обратната транскриптаза, а при 2 липсват данни поради неуспешно изследване.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с кобицистат в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на инфекция с HIV-1 (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на кобицистат с храна при участници, инфектирани с HIV-1, са наблюдавани пикови плазмени концентрации 4 часа след прилагане на дозата кобицистат. Средните C_{max} , AUC_{tau} и C_{trough} (средно \pm SD) в стационарно състояние след прилагане на многократни дози кобицистат при участници, инфектирани с HIV-1 ($n = 68$), са съответно $1,2 \pm 0,3 \mu\text{g/ml}$, $10,9 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ и $0,07 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$.

Не е провеждано проучване за ефекта на приема на храна за Tybost. В рамките на клинични проучвания кобицистат е прилаган едновременно с атазанавир или дарунавир след прием на храна, в съответствие с кратката характеристика на тези продукти. Препоръчително е Tybost да се прилага с храна.

Разпределение

Кобицистат се свързва 97-98% с човешките плазмени протеини, а средното съотношение на концентрациите на лекарството в плазмата и в кръвта е 2.

Биотрансформация

Кобицистат се метаболизира чрез окисление, медирано основно от CYP3A и в по-малка степен от CYP2D6 и не претърпява глюкурониране. След перорално приложение на [^{14}C]кобицистат, 99% от циркулиращата радиоактивност в плазмата е непроменен кобицистат. В урината и фекалиите се установяват ниски нива на метаболитите, които нямат отношение към инхибиращата CYP3A активност на кобицистат.

Елиминиране

След перорално приложение на [^{14}C]кобицистат, 86% и 8,2% от дозата се излъчват съответно с фекалиите и урината. Медианата на терминалния плазмен полуживот на кобицистат след приложение на Tybost е приблизително 3-4 часа.

Линейност/нелинейност

Експозициите на кобицистат са нелинейни и по-големи от пропорционални на дозата в диапазона от 50 mg до 400 mg, което съответства на механизма на действие на инхибитор на CYP3A.

Старческа възраст

Фармакокинетиката на кобицистат не е напълно оценена при пациенти в старческа възраст (на 65 години и по-възрастни).

Пол

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с пола, за кобицистат.

Етническа принадлежност

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с етническата принадлежност за кобицистат.

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти на възраст между 12 и < 18 години, които са получавали потенциран с кобицистат атазанавир (n = 14) или дарунавир (n = 7) в проучване GS-US-216-0128, експозицията на атазанавир и кобицистат (AUC_{tau} , C_{max} и C_{trough}) е по-висока (24% до 180%), отколкото при възрастни; въпреки това повишенията не са счетени за клинично значими, тъй като профилите на безопасност са подобни при възрастни и педиатрични пациенти. Средната C_{trough} на дарунавир е по-ниска (61%) при педиатричните пациенти спрямо възрастните, но не е счетена за клинично значима въз основа на връзката експозиция-отговор. Фармакокинетиката на кобицистат при педиатрични участници < 12-годишна възраст или с тегло < 35 kg не е установена.

Бъбречно увреждане

Проучване на фармакокинетиката на кобицистат е проведено при участници, неинфектирани с HIV-1 с тежко бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс под 30 ml/min). Не са наблюдавани значими разлики във фармакокинетиката на кобицистат между участниците с тежко бъбречно увреждане и здравите участници, което съответства на ниския бъбречен клирънс на кобицистат.

Чернодробно увреждане

Кобицистат се метаболизира и елиминира основно от черния дроб. Проучване на фармакокинетиката на кобицистат е проведено при участници, неинфектирани с HIV-1, с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B). Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на кобицистат между участниците с умерено увреждане и здравите участници. Не се налага адаптиране на дозата на кобицистат при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Ефектът на тежкото чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) върху фармакокинетиката на кобицистат не е проучван.

Коинфекция с вируса на хепатит В и/или хепатит С

Фармакокинетиката на кобицистат не е напълно оценена при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В и/или С.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при проучвания на токсичността за развитието при плъхове и зайци. При плъхове са настъпили промени в осификацията на гръбначния стълб и стерналните сегменти на фетуси при дози, които водят до значителна токсичност за майката.

Ex vivo проучвания при зайци и *in vivo* проучвания при кучета предполагат, че кобицистат има малък потенциал за удължаване на QT интервала и може леко да удължи PR интервала, както и да понижи левокамерната функция в средни концентрации поне 10 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната дневна доза от 150 mg.

Едно дългосрочно проучване за карциногенност на кобицистат при плъхове разкрива туморогенен потенциал, специфичен за този животински вид, за който се приема, че не е от

значение за хората. Едно дългосрочно проучване за карциногенност при мишки не показва карциногенен потенциал.

Активната съставка кобицистат е устойчива в околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Силициев диоксид
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза

Филмово покритие

Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110)
Макрогол 3350 (E1521)
Поливинилов алкохол (частично хидролизиран) (E1203)
Талк (E553B)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка от полипропилен, съдържаща 30 филмирани таблетки и сушител силикагел.

Опаковки, съдържащи 1 бутилка с 30 филмирани таблетки или 3 бутилки с по 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 септември 2013 г.
Дата на последно подновяване: 26 юли 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тубост 150 mg филмирани таблетки
кобицистат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg кобицистат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110), вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/872/001 30 филмирани таблетки
EU/1/13/872/002 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tybost [Само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор [Само върху вторичната опаковка]

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}
[Само върху вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Tybost 150 mg филмирани таблетки кобицистат (cobicistat)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tybost и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tybost
3. Как да приемате Tybost
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tybost
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tybost и за какво се използва

Tybost съдържа активното вещество кобицистат.

Tybost се използва за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ-1), вирусът, предизвикващ синдрома на придобита имунната недостатъчност (СПИН). Използва се при заразени с ХИВ-1 възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи:

- с тегло поне 35 kg (когато се прилага едновременно с атазанавир 300 mg) или
- с тегло поне 40 kg (когато се прилага едновременно с дарунавир 800 mg).

Tybost действа като „усилвател“ (*енхансер*) на **атазанавир или дарунавир** (и двата са протеазни инхибитори) за подобряване на тяхното действие (вижте точка 3 на тази листовка).

Tybost не лекува директно инфекцията с ХИВ, а повишава нивата на атазанавир и дарунавир в кръвта. Той постига това като забавя разграждането на атазанавир и дарунавир, което води до задържането им в организма за по-дълго.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tybost

Не приемайте Tybost

- **ако сте алергични към кобицистат** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на настоящата листовка).
- **Ако приемате лекарства, съдържащи някое от следните вещества:**
 - **алфутозин**, използван за лечение на увеличена простатна жлеза
 - **дабигатран**, използван за предотвратяване и лечение на кръвни съсиреци
 - **амиодарон, хинидин**, използвани за нормализиране на неправилен сърдечен ритъм
 - **карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин**, използвани за профилактика на гърчове
 - **рифампицин**, използван за профилактика и лечение на туберкулоза и други инфекции

- **дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин**, използвани за лечение на мигренозно главоболие
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), билково лекарство, използвано за лечение на депресия и тревожност
- **ловастатин, симвастатин**, използвани за понижаване на холестерола в кръвта
- **пимозид, луразидон**, използвани за лечение на патологични мисли или чувства
- **силденафил**, използван за лечение на белодробна артериална хипертония – белодробно заболяване, което затруднява дишането
- перорално прилаган **мидазолам, триазолам**, използвани за подпомагане на съня и/или за облекчаване на тревожност

→ Ако нещо от изброеното се отнася за Вас, не трябва да приемате Tybost и трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Докато приемате Tybost, трябва да останете под грижите на Вашия лекар.

Докато приемате това лекарство, **все още може да сте заразноносител на ХИВ**, въпреки че рискът е намален от ефективното антиретровирусно лечение. Обсъдете с Вашия лекар предпазните мерки, необходими за избягване на инфектирането на други хора. Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Все още може да развиете инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията. Трябва да поддържате редовно контакт с Вашия лекар.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Tybost:

- **Ако приемате друг протеазен инхибитор.** Приеман с атазанавир или дарунавир, Tybost не трябва да се използва с други противовирусни лекарства, които имат нужда от усилване.
- **Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако имате или сте имали бъбречно заболяване или изследвания са показали, че имате бъбречни проблеми.** Вашият лекар внимателно ще прецени дали да Ви лекува с Tybost.
- **Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако имате или сте имали тежко чернодробно заболяване или изследвания са показали, че имате проблеми с черния дроб.** Вашият лекар внимателно ще прецени дали да Ви лекува с Tybost.

→ Ако нещо от изброеното се отнася за Вас, обсъдете го с Вашия лекар, преди да приемете Tybost.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 12-годишна възраст или с тегло под 35 kg (или 40 kg), както е обяснено в точка 3 на тази листовка. Употребата на Tybost при деца под 12-годишна възраст или с тегло под 35 kg все още не е проучена.

Други лекарства и Tybost

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Tybost може да взаимодейства с други вещества. В резултат на това количеството на Tybost или на другите лекарства в кръвта Ви може да се промени. Това може да спре нормалното действие на лекарствата Ви или може да влоши нежеланите лекарствени реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да изследва нивата на лекарството в кръвта Ви.

Има някои лекарства, които никога не трябва да се приемат с Tybost.

Тези лекарства са споменати по-горе в „Не приемайте Tybost - Ако приемате лекарства, съдържащи някое от следните вещества“.

Лекарства, използвани за лечение на инфекция с ХИВ:

Не трябва да приемате Tybost с други лекарства, съдържащи:

- **ритонавир**
- **кобицистат**

Говорете с Вашия лекар ако приемате

- **друг протеазен инхибитор**
- **ефавиренц**
- **етравирин**
- **невирапин**
- **маравирок**

→ **Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства за ХИВ.**

Други видове лекарства:

- **кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол и флуконазол**, лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции
 - **кларитромицин и рифабутин**, лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза
 - **дазатиниб, нилотиниб, винбластин и винкристин**, лекарства, използвани за лечение на рак
 - **кортикостероиди**, включително **бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон**. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Ако не могат да се използват алтернативи, употребата му трябва да става само след медицинска оценка и при внимателно проследяване от Вашия лекар за нежелани реакции, свързани с прием на кортикостероиди
 - **метформин**, лекарство, използвано за лечение на диабет тип 2
 - **перорални или имплантируеми хормонални контрацептиви**, използвани за предпазване от бременност
 - **амлодипин, дигоксин, дилтиазем, дизопирамид, фелодипин, флекаинид, лидокаин, метопролол, мексилетин, никардипин, нифедипин, пропafenон, тимолол и верапамил**, лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми
 - **бозентан**, лекарство, използвано за лечение на белодробна артериална хипертония
 - **апиксабан, едоксабан, ривароксабан и варфарин**, лекарства, използвани за предотвратяване и лечение на кръвни съсиреци
 - **салметерол**, лекарство, използвано за лечение на астма
 - **аторвастатин, флувастатин, питавастатин, правастатин и розувастатин**, лекарства, използвани за понижаване на холестерола
 - **силденафил и варденафил**, лекарства за лечение на импотентност, и **тадалафил**, лекарство за лечение на импотентност и белодробна хипертония
 - **тразодон**, лекарство, използвано за лечение на депресия
 - **циклоспорин, сиролимус и такролимус**, лекарства, използвани за контролиране на имунния отговор на организма след трансплантация
 - **буспиرون, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перфеназин, рисперидон, тиоридазин, золпидем**, лекарства, използвани за лечение на нарушения на нервната система
 - **колхицин**, лекарство, използвано за лечение на подагра
- **Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства.**

→ **Информирайте Вашия лекар, ако приемате тези или други лекарства.** Не спирайте лечението, без да сте се свързали с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- **Незабавно уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.** Бременните жени не трябва да приемат Tybost заедно с атазанавир или дарунавир. Количествата на тези лекарства в кръвта Ви може да намалее по време на бременност, което може да попречи на правилното им действие.
- **Недейте да кърмите по време на лечение със Tybost.** Не е известно дали активното вещество на това лекарство може да се отдели в кърмата. Ако сте жена, инфектирана с ХИВ, е препоръчително да не кърмите, за да се избегне предаването на вируса на кърмачето чрез кърмата.

Шофиране и работа с машини

Някои пациенти съобщават за замаяност, когато Tybost се приема с атазанавир или дарунавир. Ако получите замаяност, докато приемате Tybost, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Tybost съдържа сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110)

Информирайте Вашия лекар, ако сте алергични към сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110). Tybost съдържа сънсет жълто FCF алуминиев лак, който може да предизвика алергични реакции.

3. Как да приемате Tybost

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителна доза за възрастни:

- **Една таблетка всеки ден през устата с храна.** Не дъвчете, не разтрошавайте или не разделяйте таблетката.
- **Tybost трябва да се приема с атазанавир (300 mg) или дарунавир (800 mg).**

Препоръчителна доза за юноши на възраст от 12 до под 18 години:

- **Една таблетка всеки ден през устата с храна.** Не дъвчете, не разтрошавайте или разделяйте таблетката.
- **Когато приемат Tybost с атазанавир (300 mg), юношите трябва да тежат най-малко 35 kg.**
- **Когато приемат Tybost с дарунавир (800 mg), юношите трябва да тежат най-малко 40 kg.**

Винаги приемайте препоръчаната от Вашия лекар доза. Така се гарантира пълната ефективност на лекарството. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tybost

Ако случайно сте приели доза Tybost, по-голяма от препоръчителната, съществува по-голям риск от развитие на нежелани реакции към това лекарство (вижте точка 4 от настоящата листовка).

За съвет се свържете незабавно с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Tybost

Важно е да не пропускате доза от Tybost.

Ако сте пропуснали една доза и забележите това:

- **в рамките на 12 часа** от обичайното време за приемане на Tybost, трябва да вземете таблетката възможно най-скоро. Винаги приемайте таблетката с храна. След това приемете следващата доза, както обичайно в комбинация с атазанавир или дарунавир.
- **след 12 часа или по-късно** от обичайното време за приемане на Tybost, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза с храна, в обичайното време.

Не спирайте приема на Tybost

Не спирайте приема на Tybost, без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Спирането приема на Tybost и атазанавир или дарунавир може да намали успеха на бъдещо лечение, предписано от Вашия лекар.

Винаги поддържайте достатъчно количество Tybost, така че запасът Ви да не свърши. Когато запасът Ви от Tybost започне да намалява, вземете още от Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на ХИВ инфекция не винаги е възможно да се каже дали някои от нежеланите ефекти са причинени от Tybost или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самото заболяване с ХИВ. Възможно е да се проявят следните нежелани реакции при прием на Tybost с атазанавир.

Много чести нежелани реакции

(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене *(повдигане)*
- пожълтяване на кожата и/или очите *(жълтеница)*

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- високи нива на кръвната захар *(хиперглицемия)*
- повишен апетит, нарушен вкус, сухота в устата
- главоболие, замаяност
- повръщане, диария, болки в стомаха, проблеми с храносмилането, водещи до болки след нахранване *(диспепсия)*, чувство за подуване, газове *(флатуленция)*
- повишени нива на билирубин в кръвта *(хипербилирубинемия)*
- обрив
- безсъние, абнормни сънища, сънливост, умора *(уморяемост)*

Нечести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 1 00 души)

- кръв в урината (*хематурия*)
- белтък в урината (*протеинурия*)
- чувство за потиснатост/депресия
- сърбеж
- болки в мускулите, слабост
- камъни в бъбреците
- повишена температура
- нарушение на съня

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

За повече информация относно нежеланите реакции на атазанавир или дарунавир вижте листовките на тези лекарства.

5. Как да съхранявате Tybost

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tybost

Активното вещество е кобицистат. Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg кобицистат.

Другите съставки са

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, силициев диоксид.

Филмово покритие

Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110), макрогол 3350 (E1521), поливинилов алкохол (частично хидролизиран) (E1203), талк (E553B), титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) (вижте точка 2 от настоящата листовка).

Как изглежда Tybost и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Tybost са оранжеви, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "GSI" от едната страна и гладки от другата страна на таблетката.

Tybost се доставя в бутилки с 30 таблетки (със саше силикагел или контейнер, който трябва да остане в бутилката, за да предпазва таблетките). Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнер и не трябва да се поглъща.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки или 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

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

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА
РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за кобицистат, научните заключения на CHMP са, както следва:

По време на този отчетен период е публикувана статия от Momper et al, Pharmacokinetics of Atazanavir Boosted with Cobicistat During Pregnancy and Postpartum, IDSA 2019 {Momper 2019}, описваща резултатите от проучването IMPAACT P1026. В това проучване съобщените ФК данни показват по-ниски експозиции на кобицистат (COBI) и атазанавир (ATV), когато кобицистат (COBI) се използва като бустер с ATV по време на бременност, особено през втория и третия триместър, в сравнение с периода след раждане. Тази находка е в съответствие с предходни проучвания, които показват по-ниски експозиции на алвитегравир (EVG) и дарунавир (DRV) след употребата им с COBI като бустер по време на бременност {Best 2017, Momper 2018}.

CCDS на COBI е актуализирана преди това, за да се включи твърдението, че по време на бременност се съобщава за по-ниски експозиции на COBI и необходимостта от внимателно проследяване на вирусния товар при бременни жени (съобщено в предходния ПАДБ за COBI [27 август 2017 г. - 26 август 2018 г.]). Впоследствие ПРУ представя предложение за актуализация на КХП и листовката на COBI, което е било одобрено с незначителни промени.

Трябва да се отбележи, че това предложение за актуализация на продуктовата информация на Tybost е в съответствие с одобрената преди това актуализация по отношение на бременността, свързана с употребата на дарунавир и кобицистат по време на бременност (процедура ЕМЕА/Н/С/002572/WS1401/0044), и с одобрената неотдавна актуализация на продуктовата информация на EVOTAZ (атазанавир/кобицистат), по отношение на бременността (процедура ЕМЕА/Н/С/003904/П/0030).

Поради това, и както е предложено от ПРУ, КХП и листовката на лекарствени продукти, съдържащи кобицистат, са актуализирани, за да се добави предупреждение да не се започва атазанавир/кобицистат по време на бременност и да се премине към алтернативна схема при жени, които забременеят по време на терапия с атазанавир/кобицистат. Следователно настоящата препоръка, че кобицистат и атазанавир трябва да се използват по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода и майката, трябва да бъде изтрита.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за кобицистат CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) кобицистат, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.