

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tybost 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje cobicistatium 150 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 59 mikrogramů hlinitého laku oranžové žlutí (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Oranžová, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 10,3 mm, na jedné straně je vyraženo „GSI“ a na druhé straně je tableta hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tybost je indikován k optimalizaci farmakokinetiky atazanaviru v dávce 300 mg jednou denně nebo darunaviru v dávce 800 mg jednou denně v rámci kombinované antiretrovirové terapie u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších, infikovaných virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1):

- s tělesnou hmotností nejméně 35 kg při současném podávání s atazanavirem, nebo
- s tělesnou hmotností nejméně 40 kg při současném podávání s darunavirem.

Viz body 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

Dávkování

Přípravek Tybost se používá v kombinaci s atazanavirem nebo darunavirem, proto si také přečtěte souhrn údajů o přípravku pro přípravky obsahující atazanavir nebo darunavir.

Přípravek Tybost musí být podáván perorálně, jednou denně s jídlem.

Dávky přípravku Tybost a současně podávaného inhibitoru proteázy, atazanaviru nebo darunaviru, jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1: Režimy dávkování u dospělých

Dávka přípravku Tybost	Dávka inhibitoru HIV-1 proteázy
150 mg jednou denně	Atazanavir 300 mg jednou denně
	Darunavir 800 mg jednou denně

Tabulka 2: Režimy dávkování u dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností ≥ 35 kg

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka přípravku Tybost	Dávka inhibitoru HIV-1 proteázy
≥ 40	150 mg jednou denně	Atazanavir 300 mg jednou denně Darunavir 800 mg jednou denně
35 až < 40	150 mg jednou denně	Atazanavir 300 mg jednou denně

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Tybost a uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít přípravek Tybost s jídlem a vrátit se ke svému normálnímu dávkovacímu režimu v kombinaci s atazanavirem nebo darunavirem. Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Tybost a uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému dávkovacímu režimu.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých by bylo možné doporučit dávkování u pacientů starších 65 let (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, není nutná žádná úprava dávkování kobicistatu. Kobicistat nebyl studován u pacientů na dialýze, a proto není možné poskytnout žádná doporučení pro tyto pacienty.

Bylo prokázáno, že kobicistat snižuje odhadovanou clearance kreatininu inhibicí tubulární sekrece kreatininu. Podávání kobicistatu se u pacientů, kteří mají clearance kreatininu nižší než 70 ml/min, nemá zahajovat, pokud některá ze současně podávaných látek (např. emtricitabin, lamivudin, tenofovir-disoproxil nebo adefovir) vyžaduje úpravu dávkování na základě clearance kreatininu. Viz body 4.4, 4.8 a 5.2.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně těžkou (třída B podle Child-Pugha) poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování kobicistatu. Kobicistat nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) studován. Proto se použití přípravku Tybost u těchto pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kobicistatu současně podávaného s atazanavirem u dětí ve věku od 0 do méně než 12 let nebo s tělesnou hmotností menší než 35 kg nebyly stanoveny. Bezpečnost a účinnost kobicistatu současně podávaného s darunavirem u dětí ve věku od 0 do méně než 12 let nebo s tělesnou hmotností menší než 40 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Těhotenství

V průběhu těhotenství dochází při léčbě kobicistatem a atazanavirem nebo darunavirem k nižší expozici atazanaviru nebo darunaviru. Léčba kobicistatem a atazanavirem nebo darunavirem proto nemá být zahajována v průběhu těhotenství. Ženy, které při léčbě kobicistatem a atazanavirem nebo darunavirem otěhotní, mají být převedeny na alternativní režim (viz body 4.4 a 4.6). Za alternativní režim lze považovat darunavir/ritonavir.

Způsob podání

Přípravek Tybost se má užívat perorálně, jednou denně s jídlem (viz bod 5.2). Potahované tablety se nesmí rozkousnout ani rozdrtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s léčivými přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A a u nichž jsou zvýšené plazmatické koncentrace spojovány se závažnými nebo život ohrožujícími příhodami, je kontraindikováno. Proto přípravek Tybost nemá být současně podáván zejména s následujícími léčivými přípravky (viz body 4.4 a 4.5):

- antagonisté alfa₁ adrenoreceptorů: alfuzosin
- antiarytmika: amiodaron, chinidin
- námelové alkaloidy: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin
- inhibitory HMG CoA reductázy: lovastatin, simvastatin
- neuroleptika/antipsychotika: pimoqid, lurasidon
- inhibitory PDE5: sildenafil k léčbě plicní arteriální hypertenze
- sedativa/hypnotika: perorálně podávaný midazolam, triazolam

Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A kvůli potenciální ztrátě léčivého účinku, je kontraindikováno. Proto přípravek Tybost nemá být současně podáván zejména s následujícími léčivými přípravky (viz body 4.4 a 4.5):

- antikonvulziva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakteriální přípravky: rifampicin
- rostlinné přípravky: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Společné podávání s dabigatran-etexilátem, substrátem P-glykoproteinu (P-gp), je kontraindikováno (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Kobicistat je silný inhibitor mechanismu účinku enzymu CYP3A a je substrátem enzymu CYP3A.

Při současném podávání s kobicistatem jsou pozorovány zvýšené plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou metabolizovány enzymem CYP3A (včetně atazanaviru a darunaviru). Vyšší plazmatické koncentrace současně podávaných léčivých přípravků mohou vést ke zvýšení nebo prodloužení jejich terapeutických nebo nežádoucích účinků. U léčivých přípravků metabolizovaných enzymem CYP3A mohou tyto vyšší plazmatické koncentrace vést k závažným a/nebo život ohrožujícím nebo fatálním nežádoucím účinkům (viz bod 4.3).

Současné podávání kobicistatu s léčivými přípravky, které indukují enzym CYP3A, je kontraindikováno nebo se nedoporučuje (viz body 4.3 a 4.5), protože snížené plazmatické koncentrace kobicistatu by mohly vést k plazmatickým hladinám nedostačujícím k dosažení dostatečné optimalizace farmakokinetiky atazanaviru nebo darunaviru.

Současné podávání kobicistatu s léčivými přípravky, které inhibují enzym CYP3A, může snižovat clearance kobicistatu, což může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím kobicistatu (viz bod 4.5).

Kobicistat je slabý inhibitor enzymu CYP2D6 a je v menší míře metabolizován enzymem CYP2D6. Současné podávání s kobicistatem může zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou metabolizovány enzymem CYP2D6 (viz body 4.3 a 4.5).

Kobicistat také inhibuje transportéry označované jako P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3. Současné podávání kobicistatu u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky, jež jsou substráty těchto

transportérů, může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací současně podávaných léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Na rozdíl od ritonaviru kobicistat není induktorem enzymů CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo UGT1A1. Při změně látky zajišťující optimalizaci farmakokinetiky z ritonaviru na kobicistat je třeba během prvních dvou týdnů léčby kobicistatem postupovat opatrně, a to zejména v případě, že dávky některého ze současně podávaných léčivých přípravků byly během používání ritonaviru, jako látky zajišťující optimalizaci farmakokinetiky, titrovány nebo upraveny (viz bod 4.5).

Požadavky na antikoncepci

Plazmatické koncentrace ethinylestradiolu se sníží při současném podávání drospirenonu/ethinylestradiolu s darunavirem/kobicistatem. Doporučují se alternativní nebo dodatečná antikoncepční opatření při současném podávání kontraceptiv založených na estrogeneru s darunavirem/kobicistatem.

Plazmatické koncentrace drospirenonu se zvyšují po podání drospirenonu/ethinylestradiolu s atazanavirem/kobicistatem nebo s darunavirem/kobicistatem. Pokud se drospirenon/ethinylestradiol bude podávat současně s atazanavirem/ kobicistatem nebo s darunavirem /kobicistatem, doporučuje se klinické sledování kvůli potenciální hyperkalemii.

K vydání doporučení ohledně použití atazanaviru/kobicistatu nebo darunaviru/kobicistatu s dalšími perorálními antikoncepčními přípravky nejsou k dispozici žádné údaje. Je třeba zvážit alternativní metody antikoncepce (viz bod 4.5).

Současné podávání přípravku Tybost a antiretrovirových léčivých přípravků

Tybost musí být podáván současně buď s atazanavirem v dávce 300 mg jednou denně nebo s darunavirem v dávce 800 mg jednou denně (viz bod 4.2). Bezpečnost a účinnost kobicistatu buď s atazanavirem, nebo darunavirem nebyly stanoveny při použití s jakýmkoli jiným režimem dávkování. Údaje o antivirové účinnosti z randomizovaných kontrolovaných studií jsou dostupné pro atazanavir potencovaný kobicistatem, nikoli však pro darunavir potencovaný kobicistatem (viz body 5.1 a 5.2).

Přípravek Tybost se nesmí používat k optimalizaci farmakokinetiky k potenciaci účinku jakéhokoli jiného inhibitoru HIV-1 proteázy ani žádného jiného antiretrovirového léčivého přípravku, který vyžaduje potenciaci, jelikož doporučení pro takové současné podávání nebyla stanovena a takové podávání může vést k nedostatečné plazmatické hladině antiretrovirového léčivého přípravku (antiretrovirových léčivých přípravků) s následkem ztráty terapeutického účinku a rozvoje rezistence (viz bod 4.2).

Kobicistat podávaný současně s atazanavirem nebo darunavirem se nemá používat v kombinaci s jinou antiretrovirovou látkou, která vyžaduje farmakologickou potenciaci pomocí současného podávání inhibitoru enzymu CYP3A4 k dosažení potřebných terapeutických plazmatických koncentrací (tj. jiný inhibitor proteázy). Doporučení pro dávkování pro takové kombinace nebyla stanovena a současné podávání může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím atazanaviru, darunaviru a/nebo jiných antiretrovirových látek vyžadujících farmakologickou potenciaci s následkem ztráty antivirové aktivity a rozvoje rezistence.

Přípravek Tybost se nemá používat v kombinaci s jinými léčivými přípravky obsahujícími kobicistat nebo s ritonavirem z důvodu podobných účinků kobicistatu a ritonaviru na CYP3A.

Účinky na odhadovanou clearance kreatininu

Bylo prokázáno, že kobicistat snižuje odhadovanou clearance kreatininu inhibicí tubulární sekrece kreatininu. Tento účinek na hladiny kreatininu v séru vedoucí ke snížení odhadované clearance kreatininu má být zvážen, jestliže se kobicistat podává pacientům, u kterých se odhadovaná clearance kreatininu používá ke stanovení parametrů jejich klinické léčby, včetně úpravy dávkování současně podávaných léčivých přípravků.

U pacientů s clearance kreatininu nižší než 70 ml/min se podávání přípravku Tybost nemá zahajovat, pokud jedna nebo více současně podávaných látek (např. emtricitabin, lamivudin, tenofovir-disoproxil nebo adefovir) vyžaduje úpravu dávkování na základě clearance kreatininu. Viz body 4.2, 4.8 a 5.2.

V současnosti není k dispozici dostatek údajů, aby bylo možné určit, zda je současné podávání tenofovir-disoproxilu a kobicistatu spojeno s vyšším rizikem renálních nežádoucích účinků v porovnání s režimy, které zahrnují podávání tenofovir-disoproxilu bez kobicistatu.

Onemocnění jater

Kobicistat nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) studován. Proto se použití přípravku Tybost u těchto pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Těhotenství

Bylo prokázáno, že při léčbě kobicistatem a atazanavirem nebo darunavirem v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství dochází k nižší expozici atazanaviru nebo darunaviru v porovnání s obdobím po porodu. Hladiny kobicistatu klesají a nemusí docházet k jeho dostatečnému posilujícímu účinku (tzv. *boosting*). Výrazné snížení expozice atazanaviru nebo darunaviru může způsobit virologické selhání a zvýšené riziko přenosu infekce HIV z matky na dítě. Léčba kobicistatem a atazanavirem nebo darunavirem proto nemá být zahajována v průběhu těhotenství. Ženy, které při léčbě kobicistatem a atazanavirem nebo darunavirem otěhotní, mají být převedeny na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.6). Za alternativní režim lze považovat darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru.

Pomocné látky

Přípravek Tybost obsahuje azobarvivo oranžovou žlut' (E110), které může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kobicistat je silný inhibitor mechanismu účinku enzymu CYP3A a je substrátem enzymu CYP3A. Při současném podávání s kobicistatem jsou pozorovány zvýšené plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou metabolizovány CYP3A (včetně atazanaviru a darunaviru).

Kobicistat je slabý inhibitor enzymu CYP2D6 a je v menší míře metabolizován enzymem CYP2D6. Současné podávání s kobicistatem může zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou metabolizovány enzymem CYP2D6 (viz body 4.3 a 4.4).

Kobicistat také inhibuje transportéry označované jako P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3. Současné podávání přípravku Tybost s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací současně podávaných léčivých přípravků (viz bod 4.4).

Neočekává se inhibice enzymů CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 nebo CYP2C19 kobicistatem.

Neočekává se ani indukce enzymu CYP3A4 nebo P-gp (MDR1) kobicistatem.

Na rozdíl od ritonaviru kobicistat není induktorem enzymů CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo UGT1A1. Při změně látky optimalizující farmakokinetiku z ritonaviru na kobicistat je třeba během prvních dvou týdnů léčby přípravkem Tybost postupovat opatrně, a to zejména v případě, že dávky některého ze současně podávaných léčivých přípravků byly během používání ritonaviru jako látky optimalizující farmakokinetiku titrovány nebo upraveny (viz bod 4.4).

Kontraindikace současného užívání

Léčivé přípravky, které jsou rozsáhle metabolizovány enzymy CYP3A a mají vysoký metabolismus prvního průchodu, se zdají být vysoce citlivé na velké zvýšení expozice při současném podávání s kobicistatem. Současné podávání kobicistatu s léčivými přípravky, jako je dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin, perorálně podávaný midazolam, triazolam, amiodaron, chinidin, pimozid, lurasidon, alfuzosin, simvastatin, lovastatin a sildenafil, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A a u kterých zvýšené plazmatické koncentrace souvisí se závažnými a/nebo život ohrožujícími nežádoucími účinky, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání kobicistatu a léčivých přípravků, které jsou silnými induktory CYP3A (jako je třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) může vést ke snížení plazmatické koncentrace kobicistatu s následkem snížení jeho potencujícího účinku na atazanavir nebo darunavir a následné ztrátě terapeutického účinku a možnému rozvoji rezistence (viz bod 4.3).

Současné podávání se nedoporučuje

Současné podávání kobicistatu s léčivými přípravky, které jsou středně silnými až slabými induktory CYP3A, může vést ke snížení plazmatické koncentrace kobicistatu s následkem snížení jeho potencujícího účinku na atazanavir nebo darunavir a následné ztrátě terapeutického účinku a možnému rozvoji rezistence. Mezi tyto přípravky patří mimo jiné etravirin, efavirenz, nevirapin a bosentan (viz tabulka 3).

Současné podávání kobicistatu s léčivými přípravky, které inhibují CYP3A, může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace kobicistatu. Mezi tyto přípravky patří mimo jiné itraconazol, ketokonazol a vorikonazol (viz tabulka 3).

Kobicistat podávaný současně s atazanavirem nebo darunavirem se nemá používat v kombinaci s jinou antiretrovirovou látkou, která vyžaduje optimalizaci farmakokinetiky současným podáváním inhibitoru enzymu CYP3A4 k dosažení potřebných terapeutických plazmatických koncentrací (tj. jiný inhibitor proteázy). Doporučení pro dávkování pro takové kombinace nebyla stanovena a současné podávání může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím atazanaviru, darunaviru a/nebo jiných antiretrovirových látek vyžadujících optimalizaci farmakokinetiky s následkem ztráty antivirové aktivity a rozvoje rezistence.

Další interakce

Interakce mezi kobicistatem a možnými současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 3 níže (zvýšení je označeno symbolem “↑”, snížení symbolem “↓”, beze změny symbolem “↔”). Tyto interakce jsou založeny buď na studiích lékových interakcí, nebo se jedná o předpokládané interakce na základě očekávané velikosti interakce a potenciálu výskytu závažných a/nebo život ohrožujících nežádoucích účinků nebo ztráty účinnosti.

Při používání přípravku Tybost se také seznamte s údaji o lékových interakcích, které jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro přípravky obsahující atazanavir nebo darunavir.

Tabulka 3: Interakce mezi kobicistatem a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání kobicistatu 150 mg s atazanavirem nebo darunavirem
ANTIRETROVIROTIKA		
Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)		
Tenofovir-disoproxil ¹	Při současném podávání tenofovir-disoproxilu s kobicistatem se očekává zvýšení plazmatické koncentrace tenofoviru. Tenofovir: AUC: ↑ 23 % C _{max} : ↑ 55 %	Toto zvýšení není považováno za klinicky významné a nevyžaduje úpravu dávky tenofovir-disoproxilu.
Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz (600 mg jedna dávka)	Při současném podávání efavirenzu a kobicistatu se očekává snížení plazmatické koncentrace kobicistatu. Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 13 % C _{min} : NS	V důsledku snížení plazmatických koncentrací kobicistatu se mohou snížit plazmatické koncentrace atazanaviru nebo darunaviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence. Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Etravirin	Interakce nebyly studovány. Při současném podávání etravirinu a kobicistatu se očekává snížení plazmatické koncentrace kobicistatu.	V důsledku snížení plazmatických koncentrací kobicistatu se mohou snížit plazmatické koncentrace atazanaviru nebo darunaviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence. Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Nevirapin	Interakce nebyly studovány. Při současném podávání nevirapinu a kobicistatu se očekává snížení plazmatické koncentrace kobicistatu. Plazmatické koncentrace nevirapinu mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	V důsledku snížení plazmatických koncentrací kobicistatu se mohou snížit plazmatické koncentrace atazanaviru nebo darunaviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence. Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Rilpivirin	Interakce nebyly studovány. Při současném podávání rilpivirinu a kobicistatu se očekává zvýšení plazmatické koncentrace rilpivirinu. Neočekává se, že rilpivirin ovlivní plazmatickou koncentraci kobicistatu.	Není nutná úprava dávky rilpivirinu, pokud jsou atazanavir/kobicistat nebo darunavir/kobicistat používány současně s rilpivirem.
Antagonisté CCR5		
Maravirok	Interakce nebyly studovány. Maravirok je substrátem CYP3A a jeho plazmatické koncentrace jsou při současném podávání se silnými inhibitory CYP3A zvýšeny.	Při současném podávání maraviroku a přípravku Tybost mají pacienti dostávat maravirok v dávce 150 mg dvakrát denně. Další podrobnosti naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro maravirok.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání kobicistatu 150 mg s atazanavirem nebo darunavirem
ANTIINFECTIVA		
Antimykotika		
Ketokonazol	Interakce nebyly studovány. Koncentrace ketonazolu a/nebo kobicistatu mohou být při současném podávání kobicistatu zvýšeny.	Při současném podávání ketokonazolu s přípravkem Tybost nesmí maximální denní dávka ketokonazolu překročit 200 mg/den. Při současném podávání je nutná opatrnost a doporučuje se klinické sledování.
Itrakonazol Vorikonazol Posakonazol Flukonazol	Koncentrace itrakonazolu, flukonazolu a posakonazolu mohou být při současném podávání kobicistatu zvýšeny. Koncentrace vorikonazolu mohou být při současném podávání s kobicistatem sníženy nebo zvýšeny.	Při současném podávání s přípravkem Tybost se doporučuje klinické sledování. Při současném podávání s kobicistatem nemá maximální denní dávka itrakonazolu překročit 200 mg/den. Vorikonazol se nemá používat, pokud se možný přínos nepovažuje za převažující nad rizikem spojeným s nepředvídatelným účinkem na plazmatické koncentrace.
Antimykobakteriální přípravky		
Rifabutin (150 mg obden)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)	Současné podávání rifabutinu, který je silným induktorem enzymů CYP3A, může značně snižovat plazmatické koncentrace kobicistatu. Kobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 66 % Rifabutin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↑ 525 % C _{max} : ↑ 384 % C _{min} : ↑ 394 %	Současné podávání kobicistatu a rifabutinu se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace potřebná, doporučená dávka rifabutinu je 150 mg 3krát týdně v určené dny (například pondělí-středa-pátek). Vzhledem k očekávané zvýšené expozici desacetyl-rifabutinu je nutné zvýšené sledování s ohledem na nežádoucí účinky související s užíváním rifabutinu, včetně neutropenie a uveitidy. Další snižování dávek rifabutinu nebylo studováno. Je třeba mít na paměti, že dávka 150 mg dvakrát týdně nemusí vést k optimální expozici rifabutinu, což může mít za následek riziko rezistence na rifabutin a selhání léčby.
Makrolidová antibiotika		
Klarithromycin	Interakce nebyly studovány. Koncentrace klarithromycinu mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Koncentrace klarithromycinu mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny. Pro současné podávání s atazanavirem/kobicistatem se má zvážit použití alternativních antibiotik. Doporučení ohledně dávkování naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro atazanavir. Doporučení ohledně dávkování při současném podávání klarithromycinu s darunavirem/kobicistatem naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro darunavir.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání kobicistatu 150 mg s atazanavirem nebo darunavirem
CYTOSTATIKA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Interakce nebyly studovány. Koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být při současném podávání s přípravkem Tybost zvýšeny, což vede k možnému zvýšení výskytu nežádoucích účinků, které obvykle souvisí s těmito cytostatiky.
GLUKOKORTIKOIDY		
Všechny kortikosteroidy s výjimkou kožních přípravků		
Kortikosteroidy jsou primárně metabolizovány CYP3A (včetně betamethasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu).	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých látek mohou být zvýšeny při současném podávání kobicistatu, což má za následek snížení sérových koncentrací hydrokortisonu.	Souběžné užívání kobicistatu a kortikosteroidů, které jsou metabolizovány CYP3A (např. flutikason-propionátu nebo jiných kortikosteroidů pro nazální nebo inhalační podání) může zvýšit riziko rozvoje systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Souběžné podávání s kortikosteroidy metabolizovanými CYP3A se nedoporučuje, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. Má se zvážit používání alternativních kortikosteroidů, které jsou méně závislé na metabolismu CYP3A, např. beklomethasonu pro nazální nebo inhalační podání, a to zejména při dlouhodobém používání.
PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA		
Metformin	Interakce nebyly studovány. Kobicistat způsobuje reverzibilní inhibici MATE1 a při současném podávání s kobicistatem mohou být koncentrace metforminu zvýšeny.	U pacientů užívajících přípravek Tybost je doporučeno pečlivé sledování pacienta a úprava dávky metforminu.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon	Methadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Není nutná žádná úprava dávkování methadonu.
Buprenorfin/naloxon	Buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66 % Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 %	Není nutná žádná úprava dávkování kobicistatu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání kobicistatu 150 mg s atazanavirem nebo darunavirem
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Drospirenon/ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednorázová dávka)/darunavir (800 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)	<p>Drospirenon: AUC: ↑ 58 % C_{max}: ↔ C_{min}: NC</p> <p>Ethinylestradiol: AUC: ↓ 30 % C_{max}: ↔ C_{min}: NC</p>	<p>Plazmatické koncentrace ethinylestradiolu jsou sniženy při současném podávání drospirenonu/ethinylestradiolu s darunavirem/kobicistatem. Při současném podávání kontraceptiv obsahujících estrogen s darunavirem/kobicistatem se doporučují alternativní nebo dodatečná antikoncepční opatření.</p> <p>Plazmatické koncentrace drospirenonu jsou zvýšeny při současném podávání drospirenonu/ethinylestradiolu s darunavirem/kobicistatem. Pokud je drospirenon/ethinylestradiol současně podáván s darunavirem/kobicistatem, doporučuje se klinické sledování kvůli potenciální hyperkalemii.</p>
Drospirenon/ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednorázová dávka)/atazanavir (300 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)	<p>Drospirenon: AUC: ↑ 130 % C_{max}: ↔ C_{min}: NC</p> <p>Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NC</p>	Plazmatické koncentrace drospirenonu se zvyšují při současném podávání drospirenonu/ethinylestradiolu s atazanavirem/kobicistatem. Pokud je drospirenon/ethinylestradiol podáván současně s atazanavirem/kobicistatem, doporučuje se klinické sledování kvůli potenciální hyperkalemii.
Norgestimát/ethinylestradiol	<p>Interakce nebyly studovány.</p> <p>Současné podávání s kobicistatem může ovlivnit koncentrace norgestimátu.</p>	<p>Nejsou k dispozici žádné údaje pro doporučení k použití darunaviru/kobicistatu nebo atazanaviru/kobicistatu s jinými perorálními antikoncepčními přípravky než s drospirenonem/ethinylestradiolem.</p> <p>Je třeba použít alternativní metody antikoncepce.</p>
ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Systémově podávaný lidokain Mexiletin Propafenon	<p>Interakce nebyly studovány.</p> <p>Koncentrace těchto antiarytmik mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.</p>	Při současném podávání těchto antiarytmik s přípravkem Tybost je nutná opatrnost a doporučuje se klinické sledování.
Digoxin (0,5 mg jednorázová dávka)/kobicistat (150 mg více dávek)	<p>Plazmatické koncentrace digoxinu mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.</p> <p>Digoxin: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41 % C_{min}: NS</p>	Maximální koncentrace digoxinu se při současném podávání s přípravkem Tybost zvyšuje. Má být předepsána nejnižší úvodní dávka digoxinu. Sérové koncentrace digoxinu mají být sledovány a údaje použity na titraci dávky digoxinu pro dosažení požadovaných klinických účinků.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání kobicistatu 150 mg s atazanavirem nebo darunavirem
ANTIHYPERTENZIVA		
Metoprolol Timolol	Interakce nebyly studovány. Koncentrace beta-blokátorů mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Při současném podávání těchto beta-blokátorů s přípravkem Tybost se doporučuje klinické sledování a může být nutné snížení dávky.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Interakce nebyly studovány. Koncentrace blokátorů kalciových kanálů mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Při současném podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Tybost se doporučuje klinické sledování terapeutického účinku a nežádoucích účinků.
ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÝCH RECEPTŮ		
Bosentan	Interakce nebyly studovány. Současné podávání bosentanu s kobicistatem může vést ke snížení plazmatické koncentrace kobicistatu.	V důsledku snížení plazmatických koncentrací kobicistatu může dojít ke snižování plazmatické koncentrace atazanaviru nebo darunaviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence. Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
ANTIKOAGULANCIA		
Dabigatran	Interakce nebyly studovány. Současné podávání s přípravkem Tybost může zvýšit plazmatické koncentrace dabigatranu s podobnými účinky jako u jiných silných inhibitorů P-gp.	Současné podávání kobicistatu s dabigatranem je kontraindikováno.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interakce nebyly studovány. Současné podávání s kobicistatem může mít za následek zvýšení plazmatických koncentrací DOAC, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení.	Současné podávání apixabanu, rivaroxabanu nebo edoxabanu s přípravkem Tybost se nedoporučuje.
Warfarin	Interakce nebyly studovány. Současné podávání s kobicistatem může ovlivnit koncentrace warfarinu.	Při současném podávání s přípravkem Tybost se doporučuje sledování hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (<i>international normalised ratio, INR</i>).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání kobicistatu 150 mg s atazanavirem nebo darunavirem
ANTIKONVULZIVA		
Karbamazepin (200 mg dvakrát denně)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)	<p>Současné podávání karbamazepinu, který je silným induktorem enzymů CYP3A, může značně snižovat plazmatické koncentrace kobicistatu.</p> <p>Kobicistat: AUC: ↓ 84 % C_{max}: ↓ 72 % C_{min}: ↓ 90 %</p> <p>Karbamazepin: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↑ 40 % C_{min}: ↑ 51 %</p> <p>Karbamazepin-10,11-epoxid: AUC: ↓ 35 % C_{max}: ↓ 27 % C_{min}: ↓ 41 %</p>	Karbamazepin, který je silným induktorem enzymů CYP3A, snižuje plazmatické koncentrace kobicistatu a atazanaviru nebo darunaviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence. Současné podávání kobicistatu s karbamazepinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
INHALAČNÍ BETA-AGONISTÉ		
Salmeterol	<p>Interakce nebyly studovány.</p> <p>Současné podávání salmeterolu s kobicistatem může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím salmeterolu.</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrace salmeterolu souvisely s možnými závažnými a/nebo život ohrožujícími reakcemi.</p> <p>Současné podávání salmeterolu a přípravku Tybost se nedoporučuje (viz bod 4.4).</p>
INHIBITORY HMG Co-A REDUKTÁZY		
Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	<p>Interakce nebyly studovány.</p> <p>Současné podávání s kobicistatem může zvyšovat plazmatické koncentrace inhibitorů HMG Co-A reductázy.</p>	<p>Při současném podávání s atazanavirem/kobicistatem nebo darunavirem/kobicistatem se očekává zvýšení plazmatických koncentrací pitavastatinu, fluvastatinu, nebo pravastatinu.</p> <p>Při současném podávání kobicistatus pitavastatinem je nutná opatrnost.</p> <p>Další informace o použití v kombinaci s těmito léčivými přípravky naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro atazanavir nebo darunavir.</p>
Rosuvastatin (10 mg jednorázová dávka)/atazanavir (300 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)	<p>Rosuvastatin: AUC: ↑ 242 % C_{max}: ↑ 958 % C_{min}: NC</p> <p>Kobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Při současném podávání s atazanavirem/kobicistatem jsou plazmatické koncentrace rosuvastatinu zvýšené.</p> <p>Pokud je současné podávání nezbytné, nepřekračujte dávku 10 mg rosuvastatinu denně a doporučuje se klinické sledování bezpečnosti (např. myopatie).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání kobicistatu 150 mg s atazanavirem nebo darunavirem
Rosuvastatin (10 mg jednorázová dávka)/darunavir (800 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 93 % C _{max} : ↑ 277 % C _{min} : NC Kobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání s darunavirem/kobicistatem jsou plazmatické koncentrace rosuvastatinu zvýšené. Doporučuje se začít s nejnižší doporučenou dávkou rosuvastatinu a titrovat podle klinické odpovědi za sledování bezpečnosti (např. myopatie).
Atorvastatin (10 mg jednorázová dávka)/atazanavir (300 mg)/kobicistat (150 mg jednou denně)	Atorvastatin: AUC: ↑ 822 % C _{max} : ↑ 1785 % C _{min} : NC Kobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání s atazanavirem/kobicistatem jsou plazmatické koncentrace atorvastatinu zvýšené. Současné podávání se nedoporučuje.
Atorvastatin (10 mg jednorázová dávka)/darunavir (800 mg)/kobicistat (150 mg jednou denně)	Atorvastatin: AUC: ↑ 290 % C _{max} : ↑ 319 % C _{min} : NC Kobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Při současném podávání s darunavirem/kobicistatem jsou plazmatické koncentrace atorvastatinu zvýšené. Pokud je současné podávání nezbytné, doporučuje se začít s dávkou atorvastatinu 10 mg a titrovat podle klinické odpovědi za sledování bezpečnosti (např. myopatie).
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interakce nebyly studovány. Inhibitory PDE-5 jsou primárně metabolizovány enzymy CYP3A. Současné podávání s kobicistatem může zvyšovat plazmatické koncentrace sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu, což může mít za následek výskyt nežádoucích účinků těchto inhibitorů PDE-5.	Současné podávání přípravku Tybost se sildenafilem k léčbě plicní arteriální hypertenze je kontraindikováno (viz bod 4.3). Při současném podávání přípravku Tybost a tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze je nutná opatrnost včetně zvážení snížení dávky. Při léčbě erektilní dysfunkce se doporučuje podat současně s přípravkem Tybost jednorázovou dávku sildenafilu nejvýše 25 mg za 48 hodin, jednu dávku vardenafilu nejvýše 2,5 mg za 72 hodin, nebo jednorázovou dávku tadalafilu nejvýše 10 mg za 72 hodin.
ANTIDEPRESIVA		
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)		
Trazodon	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace trazodonu mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	U většiny léčivých přípravků ze skupiny SSRI může být při současném podávání s přípravkem Tybost nutná titrace dávkování.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání kobicistatu 150 mg s atazanavirem nebo darunavirem
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin Sirolimus Takrolimus	Interakce nebyly studovány. Koncentrace těchto imunosupresiv mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Při současném podávání s přípravkem Tybost se doporučuje terapeutické sledování.
NEUROLEPTIKA		
Perfenazin Risperidon Thioridazin	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace neuroleptik mohou být při současném podávání neuroleptik s kobicistatem zvýšeny.	U těchto neuroleptik je nutné při současném podávání s přípravkem Tybost zvážit snížení jejich dávek.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepát Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Interakce nebyly studovány. Koncentrace těchto sedativ/hypnotik mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	U těchto sedativ/hypnotik může být nutné snížení dávky a doporučuje se sledování koncentrace.
ANTIURATIKA		
Kolchicin	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace kolchicinu mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Může být nutné snížení dávky kolchicinu. Kobicistat se nemá podávat současně s kolchicinem pacientům s poruchou funkce ledvin nebo jater.

NS = není stanoveno

NC = nepočítá se

DOAC = přímá perorální antikoagulancia

¹ Studie byla provedena s tenofovir-disoproxil-fumarátem

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje o podávání kobicistatu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky kobicistatu (viz bod 5.3).

Při léčbě kobicistatem a atazanavirem nebo darunavirem v průběhu těhotenství dochází k nižší expozici atazanaviru nebo darunaviru, což může být spojeno se zvýšeným rizikem virologického selhání a zvýšeným rizikem přenosu infekce HIV z matky na dítě. Léčba kobicistatem a atazanavirem nebo darunavirem nemá být zahajována v průběhu těhotenství. Ženy, které při léčbě kobicistatem a atazanavirem nebo darunavirem otěhotní, mají být převedeny na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Není známo, zda se kobicistat/jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování kobicistatu/jeho metabolitů do mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Proto se přípravek Tybost během kojení nemá podávat.

Aby se zabránilo přenosu HIV na dítě, doporučuje se, aby ženy infikované HIV za žádných okolností nekojily své děti.

Fertilita

O účincích kobicistatu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky kobicistatu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tybost nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti však mají být informováni, že během léčby režimy s obsahem kobicistatu byly hlášeny závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

Nežádoucí účinky atazanaviru potencionovaného kobicistatem odpovídaly bezpečnostnímu profilu atazanaviru potencionovaného ritonavirem. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky atazanaviru potencionovaného kobicistatem souvisely se zvýšenými hladinami bilirubinu (viz tabulka 4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnost kobicistatu je založena na údajích získaných po 144 týdnech z klinické, randomizované studie fáze 3 s aktivní kontrolou (GS-US-216-0114), ve které užilo 692 dosud neléčených pacientů alespoň jednu dávku atazanaviru potencionovaného kobicistatem (n = 344) nebo atazanaviru potencionovaného ritonavirem (n = 348), při současném podávání emtricitabinu a tenofovir-disoproxil-fumarátu ve formě kombinované tablety s fixní dávkou. Z těchto 692 pacientů byla 613 pacientům (300 atazanavir/kobicistat a 313 atazanavir/ritonavir) podávána léčba po dobu alespoň 48 týdnů a 496 pacientům (250 atazanavir/kobicistat a 246 atazanavir/ritonavir) po dobu alespoň 144 týdnů.

Nežádoucí účinky atazanaviru potencionovaného kobicistatem založený na zkušenostech získaných během 144 týdnů klinické studie GS-US-216-0114 jsou uvedeny v tabulce 4, podle orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Tabulkový přehled nežádoucích účinků souvisejících s atazanavirem potencionálním kobicistatem založený na zkušenostech získaných během 144 týdnů klinické studie fáze 3 GS-US-216-0114

Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Časté:	hyperglykemie, zvýšená chuť k jídlu
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	
Časté:	insomnie, abnormální sny
Méně časté:	deprese, poruchy spánku
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Časté:	bolest hlavy, závratě, somnolence, dysgeuzie
<i>Poruchy oka:</i>	
Velmi časté:	oční ikterus
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Velmi časté:	nauzea
Časté:	zvracení, průjem, dyspepsie, bolest břicha, břišní distenze, flatulence, sucho v ústech

<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Velmi časté:	žloutenka
Časté:	hyperbilirubinemie
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Časté:	vyrážka
Méně časté:	pruritus
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	
Méně časté:	myalgie
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	
Méně časté:	nefrolitiáza, hematurie, proteinurie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Časté:	únava
Méně časté:	pyrexie, astenie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Porucha funkce ledvin

Bylo prokázáno, že kobicistat snižuje odhadovanou clearance kreatininu inhibicí tubulární sekrece kreatininu. Zvýšení hladiny kreatininu v séru výhradně v důsledku inhibičního účinku kobicistatu obvykle nepřekračuje 0,4 mg/dl v porovnání s výchozím stavem.

Ve studii GS-US-216-0114 došlo ke snížení odhadované clearance kreatininu v časně fázi léčby kobicistatem s následnou stabilizací. Průměrná změna (\pm SD) odhadované glomerulární filtrace (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) podle Cockcroft-Gaultovy metody byla po 144 týdnech léčby $-15,1 \pm 16,5$ ml/min ve skupině léčené atazanavirem potencovaným kobicistatem podávaným spolu s emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem ve formě kombinované tablety s fixní dávkou a $-8,0 \pm 16,8$ ml/min ve skupině s atazanavirem potencovaným ritonavirem spolu s emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem ve formě kombinované tablety s fixní dávkou.

Účinky na játra

Ve studii GS-US-216-0114 se často objevila hyperbilirubinemie ($> 1x$ horní hranice normálních hodnot): 97,7 % ve skupině s atazanavirem potencovaným kobicistatem podávaným spolu s emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem ve formě kombinované tablety s fixní dávkou a 97,4 % ve skupině s atazanavirem potencovaným ritonavirem podávaným spolu s emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem ve formě kombinované tablety s fixní dávkou po dobu 144 týdnů léčby. Avšak ve skupině, kde byl jako posilovač kobicistat se zvýšení celkového bilirubinu o >2 násobek horní hranice normálních hodnot vyskytlo u vyššího procenta pacientů, v porovnání se skupinou, kde byl jako látka optimalizující farmakokinetiku ritonavir (88,0 % oproti 80,9 %). Počet vysazení studovaného přípravku z důvodu výskytu nežádoucích účinků souvisejících s bilirubinem byl nízký a podobný v obou skupinách (4,9 % ve skupině s kobicistatem a 4,0 % ve skupině s ritonavirem). Zvýšení o >3 násobek horní hranice normálních hodnot alaninaminotransferázy nebo aspartátaminotransferázy bylo zaznamenáno u 12,8 % pacientů ve skupině, kde byl jako látka optimalizující farmakokinetiku kobicistat a u 9,0 % pacientů ve skupině kde byl jako látka optimalizující farmakokinetiku ritonavir.

Pediatrická populace

Bezpečnost kobicistatu byla hodnocena u 21 virologicky suprimovaných pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku od 12 do < 18 let po dobu 48 týdnů v otevřené klinické studii (GS-US-216-0128) posuzující kobicistatem potencovaný atazanavir ($n = 14$) nebo darunavir ($n = 7$) plus dva NRTI. V této studii byl bezpečnostní profil kobicistatu podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých.

Další zvláštní populace pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bezpečnost přípravku Tybost u 73 dříve léčených pacientů infikovaných HIV-1 s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR podle Cockcroft-Gaultovy metody 50-89 ml/min), u kterých byla změněna látka optimalizující farmakokinetiku z ritonaviru na kobicistat, byla hodnocena v otevřené klinické studii (GS-US-236-0118) kobicistatem potencovaného atazanaviru nebo darunaviru plus dva NRTI. V 96. týdnu byla průměrná změna hladiny kreatininu v séru $0,07 \pm 0,15$ mg/dl a průměrná změna eGFR podle Cockcroft-Gaultovy metody byla $-6,2 \pm 9,07$ ml/min. Účinek kobicistatu na hladinu kreatininu v séru a eGFR u pacientů převedených z ritonaviru na kobicistat ve studii GS-US-236-0118 odpovídal účinku u dosud neléčených pacientů ve studii GS-US-216-0114.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v **Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity (viz bod 4.8). Léčba předávkování kobicistatem zahrnuje všeobecná podpůrná opatření, včetně sledování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

Na předávkování kobicistatem neexistuje žádné specifické antidotum. Jelikož se kobicistat vysoce váže na plazmatické proteiny, je nepravděpodobné, že by bylo možné jej ve významné míře odstranit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Všechny jiné terapeutické přípravky, ATC kód: V03AX03

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Kobicistat je selektivní inhibitor mechanismu účinku cytochromů P450 z podskupiny enzymů CYP3A. Inhibice metabolismu zprostředkovaného CYP3A způsobená kobicistatem zvyšuje systémovou expozici substrátům CYP3A (jako jsou např. atazanavir nebo darunavir), u nichž je biologická dostupnost po perorálním podání omezená a poločas krátký v důsledku metabolismu, který je závislý na CYP3A.

Účinek kobicistatu na farmakokinetiku atazanaviru byl prokázán ve farmakokinetické podstudii (n = 48) ke studii fáze 3 GS-US-216-0114, ve které dostávali pacienti infikovaní HIV-1 atazanavir 300 mg a kobicistat 150 mg nebo atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg, oba s emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem ve formě kombinované tablety s fixní dávkou. Ustálené farmakokinetické parametry atazanaviru byly srovnatelné při potenciaci kobicistatem a při potenciaci ritonavirem (viz tabulka 5).

Tabulka 5: Farmakokinetické parametry [průměr ± SD (%CV)] atazanaviru ve farmakokinetické podstudii ke studii fáze 3 GS-US-216-0114

Farmakokinetické parametry atazanaviru	Atazanavir + kobicistat ^a (n = 22)	Atazanavir + ritonavir ^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 Spolu se základním režimem emtricitabin 200 mg a tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg ve formě kombinované tablety s fixní dávkou

Zvýšení farmakokinetického účinku vyvolané kobicistatem na darunavir byl hodnocen v klinické studii fáze 1 GS-US-216-0115 u 31 zdravých jedinců, kterým byl podáván darunavir 800 mg v kombinaci s kobicistatem 150 mg nebo ritonavirem 100 mg, vše jednou denně, po dobu 10 dnů. Ustálené farmakokinetické parametry darunaviru byly srovnatelné při potenciaci kobicistatem a při potenciaci ritonavirem (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Farmakokinetické parametry [průměrné hodnoty ± SD (%CV)] darunaviru 800 mg podávaného současně s kobicistatem 150 mg nebo ritonavirem 100 mg jednou denně

Farmakokinetické parametry darunaviru	Darunavir 800 mg + kobicistat 150 mg jednou denně (n = 31)	Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg jednou denně (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)

Antivirová aktivita *in vitro*

Kobicistat nevykazuje detekovatelnou antivirovou aktivitu proti HIV-1, HBV nebo HCV ani neantagonizuje antivirové účinky inhibitorů HIV.

Klinické zkušenosti

Údaje o antivirové účinnosti z randomizovaných kontrolovaných studií jsou dostupné pro atazanavir potencovaný kobicistatem, nikoli však pro darunavir potencovaný kobicistatem (viz body 4.4 a 5.2).

Dosud neléčení pacientů infikovaných HIV-1

Bezpečnost a účinnost kobicistatu s atazanavirem u pacientů infikovaných HIV-1 byly hodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené studii fáze 3 s aktivní kontrolou GS-US-216-0114 u dosud neléčených pacientů infikovaných HIV-1 s výchozí odhadovanou clearance kreatininu nad 70 ml/min (n = 692).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 do skupin léčených buď atazanavirem 300 mg a kobicistatem 150 mg jednou denně, nebo atazanavirem 300 mg a ritonavirem 100 mg jednou denně, oba podávané s fixním základním režimem, který obsahoval tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg a emtricitabin 200 mg, ve formě kombinované tablety s fixní dávkou. Randomizace byla stratifikována podle hladiny HIV-1 RNA při screeningu ($\leq 100\,000$ kopií/ml nebo $> 100\,000$ kopií/ml). Míra virologické odpovědi byla hodnocena v obou léčebných skupinách a virologická odpověď byla definována jako dosažení nedetekovatelné virové nálože (< 50 HIV-1 RNA kopií/ml). U virů bylo ve výchozím stavu známo, že jsou citlivé na atazanavir, emtricitabin a tenofovir-disoproxil-fumarát.

Výchozí charakteristiky a výsledky léčby ve 48. a 144. týdnu pro studii GS-US-216-0114 jsou uvedeny v tabulkách 7, resp. 8.

Tabulka 7: Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění dospělých pacientů infikovaných HIV-1, dosud neléčených antiretrovirotiky, ve studii GS-US-216-0114

	Atazanavir + kobicistat^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^a (n = 348)
Demografické charakteristiky		
Medián věku, roky (min-max)	36 (19-62)	37 (19-70)
Pohlaví		
Muž	83,4 %	82,5 %
Žena	16,6 %	17,5 %
Etnikum		
Běloch	57,6 %	61,8 %
Černoch nebo Afroameričan	18,9 %	18,1 %
Asiat	12,8 %	10,6 %
Jiné	10,8 %	9,5 %
Výchozí charakteristiky onemocnění		
Medián výchozí hodnoty HIV-1 RNA (rozmezí) log ₁₀ kopií/ml v plazmě	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Procento jedinců s virovou náloží > 100 000 kopií/ml	38,4 %	41,1 %
Medián výchozího počtu buněk CD4+ (rozmezí), buňky/mm ³	348 (1-1 075)	341 (10-1 455)
Procento jedinců s počtem buněk CD4+ ≤ 200 buněk/mm ³	17,4 %	16,4 %

^a Spolu se základním režimem emtricitabin 200 mg a tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg ve formě kombinované tablety s fixní dávkou

Tabulka 8: Virologické výsledky randomizované léčby ze studie GS-US-216-0114 ve 48. a 144. týdnu

	48^a. týden		144^b. týden	
	Atazanavir + kobicistat^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)	Atazanavir + kobicistat^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)
Virologická úspěšnost HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	85 %	87 %	72 %	74 %
Rozdíl mezi léčbami	-2,2 % (95 % CI = -7,4 %; 3,0 %)		-2,1 % (95 % CI = -8,7 %; 4,5 %)	
Virologické selhání^c	6 %	4 %	8 %	5 %
Žádné virologické údaje v období 48. nebo 144. týdne	9 %	9 %	20 %	21 %
Studijní léčba přerušena kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí ^d	6 %	7 %	11 %	11 %
Studijní léčba přerušena z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^e	3 %	2 %	8 %	10 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále na studijní léčbě	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %

^a Období 48. týdne je doba od 309. do 378. dne (včetně).

^b Období 144. týdne je doba od 967. do 1 050. dne (včetně).

^c Zahnuje jedince, kteří vykazovali v období 48. nebo 144. týdne ≥ 50 kopií/ml, jedince, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, jedince, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů

než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době přerušení vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.

- ^d Zahrnuje pacienty, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.
- ^e Zahrnuje jedince, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování.
- ^f Spolu se základním režimem emtricitabin 200 mg a tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg ve formě kombinované tablety s fixní dávkou

Dosažení HIV-1 RNA < 50 kopií/ml bylo srovnatelné pro atazanavir a kobicistat podávané spolu s emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem ve formě kombinované tablety s fixní dávkou a pro atazanavir a ritonavir podávané spolu s emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem ve formě kombinované tablety s fixní dávkou.

Změny v počtu CD4+ buněk v průběhu 48 a 144 týdnů ve studii GS-US-216-0114 jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9: Změny v počtu CD4+ buněk v průběhu 48 a 144 týdnů ve studii GS-US-216-0114

	48. týden		144. týden	
	Atazanavir + kobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)	Atazanavir + kobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)
Průměrné zvýšení počtu CD4+ T buněk od počátečního stavu (buněk/mm ³) ^b	213	219	310	332

^a Spolu se základním režimem emtricitabinu 200 mg a tenofovir-disoproxil-fumarátu 300 mg ve formě kombinované tablety s fixní dávkou

^b Chybí = vyřazená analýza

Byla k dispozici hodnotitelná data o genotypu z párových výchozích izolátů a izolátů získaných po selhání léčby u všech pacientů, u kterých ve studii GS-US-216-0114 selhala léčba v průběhu 144 týdnů, a to u všech 21 virologických selhání ve skupině s kobicistatem. U 3 z 21 pacientů se vyvinula substituce M184V spojená s rezistencí k emtricitabinu. U žádného pacienta se nevyvinuly substituce K65R nebo K70E spojená s rezistencí k tenofoviru ani jakákoli jiná primární substituce spojená s rezistencí kinhibitorům proteázy. Ve skupině s ritonavirem byla data o genotypu k dispozici pro všech 19 virologických selhání. U 1 z 19 pacientů se vyvinula substituce M184V spojená s rezistencí k emtricitabinu bez substitucí spojených s rezistencí na tenofovir nebo primární inhibitor proteázy.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kobicistatu s atazanavirem nebo darunavirem byly hodnoceny v otevřené studii GS-US-216-0128 fáze 2/3 u 21 virologicky suprimovaných pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku od 12 do < 18 let s výchozí odhadovanou clearance kreatininu ≥ 90 ml/min. Pacienti dostávali kobicistat v dávce 150 mg jednou denně buď s atazanavirem v dávce 300 mg jednou denně (n = 14) nebo s darunavirem v dávce 800 mg jednou denně (n = 7), vždy podávané v základním režimu obsahujícím dva NRTI.

Průměrný věk pacientů byl 14 let (rozmezí: 12 až 17); 62 % byli chlapci; 38 % byli Asiaté, 33 % byli běloši a 19 % byli černoši. Ve výchozím stavu mělo 20/21 pacientů virovou nálož v plazmě < 50 HIV-1 RNA kopií/ml a 1 pacient měl virovou nálož v plazmě = 50 HIV-1 RNA kopií/ml.

U pacientů léčených kobicistatem + atazanavirem byl medián výchozího počtu CD4+ buněk a CD4+% 770 buněk/mm³ (rozmezí: 486 až 1765), resp. 33 % (rozmezí: 23 % až 45 %). Ve 48. týdnu zůstávala u 93 % (13/14) pacientů virová nálož < 50 HIV-1 RNA kopií/ml a medián změny počtu buněk CD4+ a CD4+% oproti výchozímu stavu byl -60 buněk/mm³, resp. -0,3 %. U pacientů léčených kobicistatem + darunavirem byl medián výchozího počtu CD4+ buněk a CD4+% 1117 buněk/mm³ (rozmezí: 658 až 2416), resp. 45 % (rozmezí: 28 % až 56 %). Ve 48. týdnu zůstávala u 86 % (6/7) pacientů virová nálož < 50 HIV-1 RNA kopií/ml (u 1 pacienta údaje chyběly) a medián změny počtu buněk CD4+ a CD4+% oproti výchozímu stavu byl -342 buněk/mm³, resp. -6 %. Celkově se k analýze rezistence kvalifikovali 3 z 21 pacientů: 1 pacient nevykazoval rezistenci u proteázy či reverzní transkriptázy a u 2 chyběly údaje z důvodu selhání testu.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s kobicistatem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekce HIV-1 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání kobicistatu s jídlem pacientům infikovaným HIV-1 byly maximální plazmatické koncentrace pozorovány za 4 hodiny po podání dávky kobicistatu. Průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{tau} , a C_{trough} (průměr ± SD) v ustáleném stavu po podání více dávek kobicistatu jedincům infikovaným HIV-1 (n = 68) byly $1,2 \pm 0,3 \mu\text{g/ml}$, $10,9 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, resp. $0,07 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$.

U přípravku Tybost nebyla provedena studie účinku jídla. V klinických studiích byl kobicistat podáván současně s atazanavirem nebo darunavirem v systémovém stavu, v souladu se souhrnem údajů o přípravku pro tyto látky. Doporučuje se, aby byl přípravek Tybost podáván s jídlem.

Distribuce

Kobicistat se z 97-98 % váže na proteiny lidské plazmy a průměrný poměr koncentrací v plazmě ku koncentracím v krvi byl 2.

Biotransformace

Kobicistat je metabolizován oxidací zprostředkovanou enzymy CYP3A (hlavní) a CYP2D6 (vedlejší) a nepodléhá glukuronidaci. Po perorálním podání [¹⁴C]kobicistatu představoval 99 % cirkulující radioaktivity v plazmě nezměněný kobicistat. V moči a stolici jsou pozorovány nízké hladiny metabolitů, které nepřispívají k inhibici CYP3A kobicistatem.

Eliminace

Po perorálním podání [¹⁴C]kobicistatu se 86 % dávky vyloučilo stolicí a 8,2 % dávky se vyloučilo močí. Medián terminálního poločasů kobicistatu v plazmě po podání přípravku Tybost je přibližně 3-4 hodiny.

Linearita/nelinearita

Expozice kobicistatu jsou nelineární a vyšší než odpovídá úměrné dávce v rozmezí 50 mg až 400 mg, což odpovídá inhibičnímu mechanismu účinku CYP3A.

Starší pacienti

Farmakokinetika kobicistatu nebyla u starších osob (65 let a starších) plně hodnocena.

Pohlaví

U kobicistatu nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu pohlaví.

Etnikum

U kobicistatu nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu etnického původu.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů ve věku 12 až < 18 let, kteří ve studii GS-US-216-0128 dostávali kobicistatem potencionovaný atazanavir (n = 14) nebo darunavir (n = 7), byly expozice atazanaviru a kobicistatu (AUC_{tau} , C_{max} a C_{trough}) vyšší (24 % až 180 %) než u dospělých; zvýšení však nebyla považována za klinicky významná, protože bezpečnostní profily byly u dospělých a pediatrických pacientů podobné. Průměrná C_{trough} darunaviru byla nižší (61 %) u pediatrických pacientů v poměru k dospělým, což však nebylo na základě poměru expozice-odpověď považováno za klinicky významné. Farmakokinetika kobicistatu u pediatrických pacientů ve věku < 12 let nebo s tělesnou hmotností < 35 kg nebyla stanovena.

Porucha funkce ledvin

Byla provedena farmakokinetická studie kobicistatu u jedinců neinfikovaných HIV-1 s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu nižší než 30 ml/min). Nebyly pozorovány významné rozdíly ve farmakokinetice kobicistatu mezi jedinci s těžkou poruchou funkce ledvin a zdravými jedinci, což odpovídá nízké renální clearance kobicistatu.

Porucha funkce jater

Kobicistat je primárně metabolizován a eliminován játry. Byla provedena farmakokinetická studie kobicistatu u jedinců neinfikovaných HIV-1 se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Child-Pugha). Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice kobicistatu mezi jedinci se středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými jedinci. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování kobicistatu. Vliv těžké poruchy funkce jater (třída C dle Child-Pugha) na farmakokinetiku kobicistatu nebyl studován.

Pacienti se souběžnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C

Farmakokinetika kobicistatu u pacientů se souběžnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C nebyla dostatečně vyhodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky ve studiích vývojové toxicity u potkanů a králíků. U potkanů se vyskytly změny osifikace páteře a hrudní kosti u plodů v dávce, která vedla k významné mateřské toxicitě.

Studie *ex vivo* u králíků a *in vivo* u psů nasvědčují, že kobicistat má nízký potenciál pro prodlužování intervalu QT a může mírně prodlužovat interval PR a snižovat funkci levé srdeční komory při průměrných koncentracích nejméně 10krát převyšujících expozici, k níž dochází u lidí při doporučené dávce 150 mg denně.

Dlouhodobá studie kancerogenity kobicistatu u potkanů odhalila tumorigenní potenciál specifický pro tento druh, který není považován za klinicky významný pro člověka. Dlouhodobá studie kancerogenity u myši neprokázala žádný kancerogenní potenciál.

Léčivá látka kobicistat přetrvává v životním prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Oxid křemičitý
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza

Potahová vrstva tablety

Hlinitý lak oranžové žluti (E 110)
Makrogol 3350 (E 1521)
Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203)
Mastek (E553B)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 30 potahovaných tablet a vysoušedlo silikagel.

Velikosti balení: 1 lahvička obsahující 30 potahovaných tablet nebo 3 lahvičky po 30 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/872/001

EU/1/13/872/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. září 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 26. července 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tybost 150 mg potahované tablety
cobicistatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje cobicistatum 150 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje hlinitý lak oranžové žluti (E110), viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet
90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/872/001 30 potahovaných tablet
EU/1/13/872/002 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Tybost [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. [Pouze na vnějším obalu]

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}
[Pouze na vnějším obalu]

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tybost 150 mg potahované tablety cobicistatam

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tybost a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tybost užívat
3. Jak se přípravek Tybost užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tybost uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tybost a k čemu se používá

Přípravek Tybost obsahuje léčivou látku kobicistat.

Přípravek Tybost se používá k léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti typu 1 (HIV-1), což je virus způsobující syndrom získané imunitní nedostatečnosti (AIDS). Používá se u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších infikovaných virem HIV-1:

- s tělesnou hmotností nejméně 35 kg (při souběžném podávání s 300 mg atazanaviru) nebo
- s tělesnou hmotností nejméně 40 kg (při souběžném podávání s 800 mg darunaviru).

Přípravek Tybost účinkuje jako látka, která zlepšuje účinnost **atazanaviru** nebo **darunaviru** (oba jsou inhibitory proteázy; viz bod 3 této příbalové informace).

Přípravek Tybost neléčí přímo infekci HIV, ale zvyšuje hladiny atazanaviru a darunaviru v krvi. Dosahuje tohoto účinku zpomalením rozpadu atazanaviru a darunaviru, takže zůstávají v těle déle.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tybost užívat

Neužívejte přípravek Tybost

- **jestliže jste alergický(á) na kobicistat** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).
- **Jestliže užíváte léky obsahující některou z následujících látek:**
 - **alfuzosin**, užívaný k léčbě zvětšené prostaty
 - **amiodaron, chinidin**, užívané k úpravě nepravidelného srdečního rytmu
 - **dabigatran**, užívaný k prevenci a léčbě krevních sraženin
 - **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin**, užívané k prevenci epileptických záchvatů
 - **rifampicin**, užívaný k prevenci a léčbě tuberkulózy a jiných infekcí
 - **dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin**, užívané k léčbě migrény

- **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese a úzkosti
- **lovastatin, simvastatin** užívané ke snížení hladiny cholesterolu v krvi
- **pimozid, lurasidon** užívané k léčbě neobvyklých myšlenek nebo pocitů
- **sildenafil**, užívaný k léčbě plicní arteriální hypertenze – onemocnění plic, které způsobuje potíže s dýcháním
- ústy podávané **midazolam, triazolam**, užívané ke zlepšení spánku a/nebo zmírnění úzkosti

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **neužívejte přípravek Tybost a ihned informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

Během léčby přípravkem Tybost musíte zůstat v péči svého lékaře.

I když užíváte tento léčivý přípravek, **stále můžete přenášet virus HIV**, i když riziko je sníženo účinnou antiretrovirovou léčbou. Informujte se u svého lékaře o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na jiné osoby. Tento lék neléčí přímo infekci HIV. Nadále se u Vás mohou rozvinout infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV. Musíte být v pravidelném kontaktu se svým lékařem.

Před užitím přípravku Tybost se porad'te se svým lékařem:

- **Jestliže užíváte jiný inhibitor proteázy.** Přípravek Tybost užívaný s atazanavirem nebo darunavirem se nemá užívat s jiným antiretrovirotikem, které vyžaduje posílení účinku.
- **Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže máte nebo jste prodělal(a) onemocnění ledvin nebo jestliže testy naznačují, že máte problémy s ledvinami.** Váš lékař pečlivě zváží, zda Vás má léčit přípravkem Tybost.
- **Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže máte nebo jste prodělal(a) těžké onemocnění jater nebo jestliže testy naznačují, že máte problémy s játry.** Váš lékař pečlivě zváží, zda Vás má léčit přípravkem Tybost.

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **porad'te se se svým lékařem, než začnete užívat přípravek Tybost.**

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nedávejte dětem mladším 12 let ani dětem s tělesnou hmotností nižší než 35 kg (nebo 40 kg), jak je vysvětleno v bodě 3 této příbalové informace. Použití přípravku Tybost u dětí mladších 12 let či s tělesnou hmotností nižší než 35 kg nebylo dosud zkoumáno.

Další léčivé přípravky a přípravek Tybost

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Tybost a jiné látky na sebe mohou vzájemně působit. Následkem toho může být ovlivněno množství přípravku Tybost nebo jiných přípravků v krvi. To může způsobit, že léčivé přípravky přestanou správně působit nebo že se zhorší některé jejich nežádoucí účinky. V některých případech může Váš lékař změnit dávkování přípravků a bude kontrolovat hladiny léků v krvi.

Existují léky, které nesmí být nikdy užívány společně s přípravkem Tybost.

Ty jsou uvedeny výše v bodu „Neužívejte přípravek Tybost, jestliže užíváte léky obsahující některou z následujících látek“.

Léky používané na léčbu infekce HIV:

Přípravek Tybost neužívejte s jinými léky, které obsahují:

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

Informujte svého lékaře, pokud užíváte

- **jiný inhibitor proteázy**
- **efavirenz**
- **etravirin**
- **nevirapin**
- **maravirok**

→ Informujte svého lékaře, pokud užíváte některé z těchto léků na HIV.

Další druhy léků:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol a flukonazol**, léky užívané k léčbě plísňových infekcí
- **klarithromycin a rifabutin**, léky užívané k léčbě bakteriálních infekcí, včetně tuberkulózy
- **dasatinib, nilotinib, vinblastin a vinkristin**, léky užívané k léčbě zhoubných nádorových onemocnění
- **kortikosteroidy**, včetně **betamethasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu**. Tyto léky se používají k léčbě alergií, astmatu, zánětlivých onemocnění střev, zánětlivých onemocnění očí, kloubů a svalů a dalších zánětlivých onemocnění. Pokud nelze použít jinou léčbu, užívejte je pouze po lékařském posouzení a Váš lékař Vás má pečlivě sledovat z hlediska nežádoucích účinků kortikosteroidů
- **metformin**, lék užívaný k léčbě cukrovky typu 2
- **perorální (ústí podávaná) nebo implantovaná hormonální antikoncepce** užívaná k zabránění těhotenství
- **amlodipin, digoxin, diltiazem, disopyramid, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nikardipin, nifedipin, propafenon, timolol a verapamil**, léky užívané k léčbě srdečních potíží
- **bosentan**, lék užívaný k léčbě plicní arteriální hypertenze
- **apixaban, edoxaban, rivaroxaban a warfarin**, léky užívané k prevenci a léčbě krevních sraženin
- **salmeterol**, lék užívaný k léčbě astmatu
- **atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin a rosuvastatin**, léky snižující hladinu cholesterolu
- **sildenafil a vardenafil**, léky užívané k léčbě impotence a **tadalafil**, lék užívaný k léčbě impotence a plicní hypertenze
- **trazodon**, lék užívaný k léčbě deprese
- **cyklosporin, sirolimus a takrolimus**, léky užívané k potlačení imunitní odpovědi těla po transplantaci
- **buspiron, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perfenazin, risperidon, thioridazin, zolpidem**, léky užívané k léčbě poruch nervového systému
- **kolchicin**, lék užívaný na léčbu dny.

→ Informujte svého lékaře, jestliže užíváte kterýkoli z těchto léků.

→ Informujte svého lékaře, jestliže užíváte kterýkoli z těchto léků nebo jakýkoli jiný lék.

Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- **Ihned informujte svého lékaře, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Těhotné ženy nemají užívat přípravek Tybost s atazanavirem nebo**

darunavirem. Množství těchto přípravků v krvi může v průběhu těhotenství poklesnout, což může způsobit, že přípravky nebudou správně účinkovat.

- **V průběhu léčby přípravkem Tybost nekojte.** Není známo, zda léčivá látka v tomto léku může přecházet do lidského mateřského mléka. Jste-li žena infikovaná HIV, doporučuje se nekojit, aby nedošlo k přenosu viru mateřským mlékem na kojené dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří pacienti hlásili závratě, když užívali přípravek Tybost společně s atazanavirem nebo darunavirem. Pokud se během užívání přípravku Tybost u Vás závratě objeví, neřídte dopravní prostředky a nepoužívejte žádné nástroje či stroje.

Přípravek Tybost obsahuje hlinitý lak oranžové žluti (E110)

Informujte svého lékaře, pokud máte alergii na hlinitý lak oranžové žluti (E110). Přípravek Tybost obsahuje hlinitý lak oranžové žluti, který může způsobit alergické reakce.

3. Jak se přípravek Tybost užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka pro dospělé:

- **Jedna tableta denně podaná ústy spolu s jídlem.** Tableta se nesmí rozkousnout, rozdrtit ani dělit.
- **Přípravek Tybost se musí užívat s atazanavirem (300 mg) nebo darunavirem (800 mg).**

Doporučená dávka pro dospívající ve věku od 12 do méně než 18 let:

- **Jedna tableta denně podaná ústy spolu s jídlem.** Tableta se nesmí kousat, drtit ani dělit.
- Pokud se přípravek Tybost užívá s **atazanavirem (300 mg)**, dospívající **musí mít tělesnou hmotnost alespoň 35 kg.**
- Pokud se přípravek Tybost užívá s **darunavirem (800 mg)**, dospívající **musí mít tělesnou hmotnost alespoň 40 kg.**

Vždy užívejte dávku doporučenou Vaším lékařem. Tím zajistíte plnou účinnost přípravku. Neměňte dávkování, pokud tak nenařídí lékař.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tybost, než jste měl(a)

Pokud náhodně požijete větší než doporučenou dávku přípravku Tybost, může se zvýšit riziko nežádoucích účinků tohoto léku (viz bod 4 této příbalové informace).

Vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost a požádejte o radu. Vezměte s sebou lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tybost

Je důležité, abyste nevynechal(a) žádnou dávku přípravku Tybost.

Jestliže jste vynechal(a) dávku a vzpomenete si:

- **do 12 hodin od doby,** kdy přípravek Tybost obvykle užíváte, musíte si vzít tabletu co nejdříve. Tabletou užívejte vždy s jídlem. Další dávku užívejte v obvyklou dobu v kombinaci s atazanavirem nebo darunavirem.

- **až za 12 hodin nebo více od doby**, kdy přípravek Tybost obvykle užíváte, vynechanou dávku neberte. Vyčkejte a užijte následující dávku s jídlem v obvyklou dobu.

Nepřestávejte užívat přípravek Tybost

Nepřestávejte užívat přípravek Tybost, aniž byste informoval(a) svého lékaře. Ukončení léčby přípravkem Tybost a atazanavirem nebo darunavirem může snížit úspěšnost budoucí léčby předepisované Vaším lékařem.

Vždy mějte v zásobě dostatek přípravku Tybost, aby Vám nedošel. Jestliže Vám zásoba přípravku Tybost začne docházet, obstarajte si včas další přípravek od svého lékaře nebo lékárníka.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při léčbě infekce HIV není někdy možné zjistit, zda jsou některé nežádoucí účinky způsobeny přípravkem Tybost, jiným léčivým přípravkem, který užíváte, nebo samotným onemocněním HIV. Následující nežádoucí účinky se mohou objevit při užívání přípravku Tybost s atazanavirem.

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob)

- pocit na zvracení
- zežloutnutí kůže a/nebo očního bělma (*žloutenka*)

Časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- vysoké hladiny cukru v krvi (*hyperglykemie*)
- zvýšená chuť k jídlu, poruchy chuti, sucho v ústech
- bolest hlavy, závratě
- zvracení, průjem, bolest břicha, problémy s trávením vedoucí k bolestem po jídle (*dyspepsie*), pocit nadýmání, zvýšený odchod střevních plynů
- zvýšené hladiny bilirubinu v krvi (*hyperbilirubinemie*)
- vyrážka
- potíže se spánkem, abnormální sny, ospalost, únava

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob)

- krev v moči (*hematurie*)
- bílkovina v moči
- pocit deprese
- svědění
- bolesti svalů, slabost
- ledvinové kameny
- horečka
- poruchy spánku

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v **Dotatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Více informací o nežádoucích účincích atazanaviru nebo darunaviru naleznete v příbalových informacích pro přípravky obsahující tyto léčivé látky.

5. Jak přípravek Tybost uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za {EXP}. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tybost obsahuje

Léčivou látkou je cobicistatum. Jedna potahovaná tableta obsahuje cobicistatum 150 mg.

Dalšími složkami jsou

Jádro tablety:

Sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát, mikrokrystalická celulóza, oxid křemičitý.

Potahová vrstva tablety:

Hlinitý lak oranžové žluti (E110), makrogol 3350 (E1521), částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203), mastek (E553B), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172) (viz bod 2 této příbalové informace).

Jak přípravek Tybost vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Tybost jsou oranžové, kulaté, bikonvexní tablety, na jedné straně je vyraženo „GSI“ a na druhé straně jsou tablety hladké.

Přípravek Tybost je dodáván v lahvičkách obsahujících 30 tablet (se sáčkem nebo nádobkou s vysoušedlem silikagel, které musí být uchováváno v lahvičce, protože pomáhá chránit tablety). Vysoušedlo silikagel je obsaženo v samostatném sáčku nebo nádobce a není určeno k vnitřnímu užití.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami nebo krabička obsahující 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) kobicistatu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Během sledovaného období byl publikován článek autorů *Momper et al*, Pharmacokinetics of Atazanavir Boosted with Cobicistat During Pregnancy and Postpartum, IDSA 2019 {Momper 2019} uvádějící výsledky studie IMPAACT P1026s. V této studii vykazovala FK data v porovnání s obdobími po porodu nižší expozice kobicistatu (COBI) a atazanaviru (ATV), pokud byl kobicistat (COBI) použit s ATV jako booster během těhotenství, zejména ve druhém a třetím trimestru. Toto zjištění bylo v souladu s údaji z předchozích studií, které vykazovaly nižší expozice elvitegraviru (EVG) a darunaviru (DRV) po jejich použití s COBI jako boosteru během těhotenství {Best 2017, Momper 2018}.

CCDS kobicistatu byl dříve aktualizován zahrnutím informace, že během těhotenství byly hlášeny nižší expozice COBI a že u těhotných žen má být pečlivě monitorována virová nálož (obsažená v předcházející zprávě PSUR kobicistatu [27. srpna 2017 – 26. srpna 2018]). Z toho důvodu předložil MAH návrh k aktualizaci SPC a PIL kobicistatu, který byl s menšími změnami schválen.

Je důležité poznamenat, že tento návrh k aktualizaci informace o přípravku Tybost je v souladu s dříve schválenou aktualizací týkající se těhotenství a vztahující se k použití darunaviru a kobicistatu během těhotenství (procedura EMEA/H/C/002572/WS1401/0044) a s nedávno schválenou aktualizací informací o přípravku EVOTAZ (atazanavir/kobicistat) týkající se těhotenství (procedura EMEA/H/C/003904/II/0030).

Z těchto důvodů, a jak navrhuje MAH, se SPC a PIL pro léčivé přípravky obsahující kobicistat aktualizují přidáním varování, že léčba atazanavirem/kobicistatem nemá být zahajována během těhotenství a že ženy, které otěhotní během léčby atazanavirem/kobicistatem, mají být převedeny na alternativní režim. Proto má být vymazáno současné doporučení, že kobicistat a atazanavir mají být v těhotenství použity pouze, pokud potenciální přínos odůvodní potenciální riziko pro plod a matku.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kobicistatu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících kobicistat zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.