

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tybost 150 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg kobicisztátot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

59 mikrogramm sunset yellow FCF alumíniumlakkot (E110) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Narancssárga, kerek, mindkét oldalán domború, 10,3 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „GSI” mélynyomású jelöléssel, másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tybost napi egyszeri 300 mg atazanavir, illetve napi egyszeri 800 mg darunavir farmakokinetikai hatásnövelőjeként, kombinált antiretrovirális terápia részeként javallott, humán immundeficiencia vírus-1-fertőzött (HIV-1-fertőzött) felnőttek, valamint olyan 12 éves vagy annál idősebb HIV-1-fertőzött serdülők kezelésére, akiknek:

- testtömege legalább 35 kg, atazanavirral való együtt alkalmazás esetén, vagy
- testtömege legalább 40 kg, darunavirral való együtt alkalmazás esetén.

Lásd 4.2, 4.4, 5.1 és 5.2 pont.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdeni.

Adagolás

A Tybost-ot atazanavirral vagy darunavirral kombinációban alkalmazzák, ezért el kell olvasni az atazanavir vagy a darunavir alkalmazási előírását.

A Tybost-ot szájon át, naponta egyszer, étkezés közben kell bevenni.

A Tybost, illetve az egyidejűleg alkalmazott proteázinhibitor atazanavir vagy darunavir adagját az 1. és 2. táblázat mutatja be.

1. táblázat: Ajánlott adagolási rendek felnőtteknél

A Tybost adagja	A HIV-1-proteázinhibitor adagja
naponta egyszer 150 mg	naponta egyszer 300 mg atazanavir
	naponta egyszer 800 mg darunavir

2. táblázat: Ajánlott adagolási rend 12 éves vagy annál idősebb, legalább 35 kg testtömegű serdülőknél

Testsúly (kg)	A Tybost adagja	A HIV-1-proteázinhibitor adagja
≥ 40	naponta egyszer 150 mg	naponta egyszer 300 mg atazanavir
		naponta egyszer 800 mg darunavir
35 - < 40	naponta egyszer 150 mg	naponta egyszer 300 mg atazanavir

Ha a beteg elfelejt bevenni egy Tybost-adagot, és ezt a szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül észleli, akkor a beteg a lehető leghamarabb vegye be a Tybost-ot étkezés közben, majd folytassa az atazanavirral vagy darunavirral kombinációban való szokásos adagolási rend szerint. Ha több mint 12 óra telt el a Tybost-adag kihagyása óta, akkor a beteg ne vegye be a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szedést a szokásos adagolási rend szerint.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem állnak rendelkezésre adatok, melyek alapján javaslatot lehetne tenni a 65 éven felüli betegek esetén alkalmazható adagokra vonatkozóan (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban, köztük súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a kobicisztát dózisának módosítására. A kobicisztátot dialízisben részesülő betegeknél nem vizsgálták, ezért ilyen betegek esetében az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

A kobicisztát esetében kimutatták, hogy a tubuláris kreatininszekréció gátlása útján csökkenti a becsült kreatinin-clearance-értéket. A kobicisztát-kezelés nem kezdhető meg olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 70 ml/percnél alacsonyabb, ha a szert bármilyen, a kreatinin-clearance alapján módosítandó adagú szerrel (pl. emtricitabin, lamivudin, tenofovir- dizoproxil vagy adefovir) egyidejűleg alkalmazzák. Lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont.

Májkárosodás

Enyhe (Child-Pugh A osztály) vagy közepes mértékű (Child-Pugh B osztály) májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a kobicisztát dózisának módosítására. A kobicisztátot nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C osztály) szenvedő betegeknél. Ezért a Tybost alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az atazanavirral együtt alkalmazott kobicisztát biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. A darunavirral együtt alkalmazott kobicisztát biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb vagy 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Terhesség

Terhesség során a kobicisztáttal és atazanavirral vagy darunavirral végzett együttes kezelés hatására alacsonyabb atazanavir- vagy darunavir-expozíció következik be. Ezért a terhesség folyamán nem szabad kobicisztát- és atazanavir- vagy darunavir-kezelést kezdeni, azokat a nőket pedig, akik teherbe esnek a kobicisztát- és atazanavir- vagy darunavir-kezelés közben, másik kezelésre kell átállítani (lásd 4.4 és 4.6 pont). A darunavir/ritonavir-kombináció másik kezelési protokollnak tekinthető.

Az alkalmazás módja

A Tybost-ot naponta egyszer, szájon át, étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont). A filmtablettát tilos szétrágni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az együttes alkalmazás ellenjavallt olyan gyógyszerekkel, melyek jelentősen függnék a CYP3A clearance-étől, és amelyek megnövekedett plazmakoncentrációi súlyos és/vagy életet veszélyeztető események lehetőségeihez köthetők. Ezért a Tybost együttes alkalmazása többek között a következőket tartalmazó gyógyszerekkel ellenjavallt: (lásd 4.4 és 4.5 pont):

- alfa-1-adrenoreceptor-antagonisták: alfuzozin
- antiaritmiás gyógyszerek: amiodaron, kinidin
- ergotszármazékok: dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin
- HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok: lovasztatin, szimvasztatin
- neuroleptikumok/antipszichotikumok: pimozid, lurazidon
- PDE-5-inhibitorok: szildenafil, melyet pulmonalis artériás hipertónia kezelésére alkalmaznak
- szedatívumok/hipnotikumok: triazolám, valamint orálisan alkalmazott midazolám

Az együttes alkalmazás ellenjavallt olyan gyógyszerekkel, melyek jelentős mértékben indukálhatják a CYP3A-t, mivel ez a terápiás hatás elvesztéséhez vezethet. Ezért a Tybost nem alkalmazható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek többek között a következőket tartalmazzák (lásd 4.4 és 4.5 pont):

- antikonvulzív szerek: karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin
- antimikobakteriális szerek: rifampicin
- gyógynövénykészítmények: közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)

Egyidejű alkalmazás dabigatrán-etexiláttal, amely a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja, ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Más gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazás

A kobicisztát egy erős, a gyógyszer hatásmechanizmusán alapuló CYP3A-inhibitor, valamint a CYP3A szubsztrátja.

A CYP3A által metabolizált gyógyszerek (ideértve az atazanavirt és a darunavirt is) emelkedett plazmakoncentrációját figyelték meg az adott gyógyszer kobicisztáttal egyidejűleg történő alkalmazásakor. Az egyidejűleg alkalmazott készítmények magasabb plazmakoncentrációi fokozott vagy elhúzódó terápiás hatást, illetve mellékhatások kialakulását eredményezhetik. A CYP3A által metabolizált gyógyszerek esetében a magasabb plazmakoncentráció potenciálisan súlyos és/vagy életveszélyes események kialakulásához vezethet (lásd 4.3 pont).

A kobicisztát CYP3A-t indukáló gyógyszerekkel együtt történő alkalmazása ellenjavallt vagy nem javasolt (lásd 4.3 és 4.5 pont), mivel a kobicisztát csökkent plazmakoncentrációja olyan plazmaszinteket eredményezhet, amelyek elégtelenek az atazanavir vagy a darunavir megfelelő farmakológiai hatásnövelésének eléréséhez.

A kobicisztát CYP3A-t gátló gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazása csökkentheti a kobicisztát clearance-ét, amely emelkedett kobicisztát-plazmakoncentrációhoz vezet (lásd 4.5 pont).

A kobicisztát gyenge CYP2D6-inhibitor, és kismértékben a CYP2D6 által metabolizálódik. A kobicisztáttal történő egyidejű alkalmazás növelheti a CYP2D6 által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációját (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A kobicisztát a P-gp-, a BCRP-, a MATE1-, az OATP1B1- és az OATP1B3-transzportereket gátolja. A kobicisztát alkalmazása olyan betegeknek, akik ilyen transzporterek szubsztrátjaiként viselkedő gyógyszereket szednek, az együttesen alkalmazott készítmények magasabb plazmakoncentrációját eredményezheti (lásd 4.5 pont).

A ritonavirtól eltérően, a kobicisztát nem indukálja a CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- vagy UGT1A1-enzimeket. Amennyiben a ritonavir farmakológiai hatásműködéséről kobicisztátra váltanak, a kobicisztát-kezelés első két hetében kellő elővigyázatosság szükséges, különösen akkor, ha az egyidejűleg alkalmazott bármely gyógyszer adagját a farmakológiai hatásműködéséül alkalmazott ritonavir adagolása mellett titrálják vagy módosították (lásd 4.5 pont).

A fogamzásgátlásra vonatkozó követelmények

Az etinilösztadiol plazmakoncentrációi csökkentek a drospirenon/etinilösztadiol-kombinációnak darunavir/kobicisztát-kombinációval történő együttes alkalmazása során. Alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátló intézkedéseket javasolnak, ha az ösztrogénalapú fogamzásgátlókat darunavir/kobicisztát-kombinációval együtt adják.

A drospirenon plazmakoncentrációi megemelkedtek a drospirenon/etinilösztadiol-kombináció atazanavir/kobicisztát-kombinációval vagy darunavir/kobicisztát-kombinációval történő együttes adagolása során. Amennyiben a drospirenon/etinilösztadiol-kombinációt atazanavir/kobicisztát-kombinációval vagy darunavir/kobicisztát-kombinációval együtt alkalmazzák, szoros megfigyelés ajánlatos a hyperkalaemia kialakulásának lehetősége miatt.

Nem állnak rendelkezésünkre ajánlások az atazanavir/kobicisztát-kombináció vagy a darunavir/kobicisztát-kombináció orális fogamzásgátlókkal történő együttes szedésére vonatkozóan. Más fogamzásgátló módszer alkalmazását kell megfontolni (lásd 4.5 pont).

A Tybost egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása

A Tybost-ot vagy napi egyszeri 300 mg atazanavirral vagy napi egyszeri 800 mg darunavirral egyidejűleg kell alkalmazni (lásd 4.2 pont). A kobicisztát atazanavirral vagy darunavirral együtt történő alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát más adagolási rend esetén nem igazolták. A kobicisztáttal felerősített hatású atazanavir esetében rendelkezésre állnak randomizált, kontrollált vizsgálatokból származó antivirális hatásossági adatok, de a kobicisztáttal felerősített hatású darunavir esetében nem (lásd 5.1 és 5.2 pont).

A Tybost-ot tilos bármilyen egyéb HIV-1-proteáz-inhibitor, vagy egyéb, hatásműködés növelő szer alkalmazását igénylő antiretrovirális gyógyszer farmakokinetikai hatásműködéséül alkalmazni, mivel ilyen kombinációkra vonatkozóan nem állapítottak meg adagolási javaslatot, és az alkalmazás az antiretrovirális gyógyszer(ek) elégtelen plazmaszintjét eredményezheti, ami a terápiás hatás csökkenéséhez, illetve rezisztencia kialakulásához vezethet (lásd 4.2 pont).

Az atazanavirral vagy darunavirral kombinációban alkalmazott kobicisztát nem alkalmazható együtt olyan egyéb antiretrovirális szerrel, amely farmakológiai hatásműködés növelést igényel CYP3A4 inhibitorral történő együttes alkalmazás révén a kívánatos terápiás plazmakoncentráció eléréséhez (vagyis egyéb proteázinhibitorral). Az ilyen kombinációkra vonatkozóan nem állapítottak meg adagolási javaslatot, és az együttes alkalmazás az atazanavir, darunavir és/vagy az egyéb, farmakológiai hatásműködés növelést igénylő antiretrovirális szer csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ami az antivirális aktivitás csökkenéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet.

A kobicisztát és a ritonavir CYP3A-ra kifejtett hasonló hatása miatt tilos a Tybost-ot más, kobicisztátot tartalmazó gyógyszerrel vagy ritonavirral kombinációban alkalmazni.

A becsült kreatinin-clearance-re gyakorolt hatás

A kobicisztát esetében kimutatták, hogy a tubuláris kreatinin-szekréció gátlása útján csökkenti a becsült kreatinin-clearance-értéket. Ezt, a szérumban lévő kreatininszintjére kifejtett hatást, amely a becsült kreatinin-clearance csökkenéséhez vezet, figyelembe kell venni, ha a kobicisztátot olyan betegeknek

alkalmazzák, akiknél a becsült kreatinin-clearance alapján határozzák meg a klinikai kezelést, ideértve az együttesen alkalmazott gyógyszerek adagjának módosítását is.

A Tybost-kezelés nem kezdhető meg olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 70 ml/percnél alacsonyabb, ha a szert a kreatinin-clearance alapján módosítandó adagú, egy vagy több gyógyszerrel (pl. emtricitabin, lamivudin, tenofovir-dizoproxil vagy adefovir) együtt alkalmazzák. Lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont.

Jelenleg elégtelen adatok állnak rendelkezésre annak meghatározására, hogy a tenofovir-dizoproxil és a kobicisztát egyidejű alkalmazása a vesével kapcsolatos mellékhatások emelkedett kockázatával társul-e azon terápiákhoz képest, amelyek a tenofovir-dizoproxilt kobicisztát nélkül tartalmazzák.

Májbetegség

A kobicisztátot nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C osztály) szenvedő betegeknél. Ezért a Tybost alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Terhesség

A terhesség második és harmadik trimesztere során a kobicisztáttal és atazanavirral vagy darunavirral végzett együttes kezelés hatására alacsonyabb atazanavir- vagy darunavir-expozíciót mutattak ki a post partumhoz képest. Csökken a kobicisztát-szint, ezért lehet, hogy a felerősítő hatás nem lesz megfelelő. Az atazanavir- vagy darunavir-expozíció jelentős csökkenése virológiai sikertelenséghez vezethet, és megnövelheti a HIV-fertőzés anyáról gyermekekre való terjedésének a kockázatát. Ezért a terhesség folyamán nem szabad kobicisztát- és atazanavir- vagy darunavir-kezelést kezdeni, azokat a nőket pedig, akik teherbe esnek a kobicisztát- és atazanavir- vagy darunavir-kezelés közben, másik kezelésre kell átállítani (lásd 4.2 és 4.6 pont). A darunavir alacsony dózisú ritonavirral adva másik kezelési protokollnak tekinthető.

Segédanyagok

A Tybost sunset yellow FCF (E110) azofestéket tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A kobicisztát egy erős, a gyógyszer hatásmechanizmusán alapuló CYP3A-inhibitor és a CYP3A szubsztrátja. A CYP3A által metabolizált gyógyszerek (ideértve az atazanavirt és a darunavirt is) emelkedett plazmakoncentrációját figyelték meg az adott gyógyszer kobicisztáttal egyidejűleg történő alkalmazásakor.

A kobicisztát gyenge CYP2D6-inhibitor, és kismértékben a CYP2D6 által metabolizálódik. A kobicisztáttal történő egyidejű alkalmazás növelheti a CYP2D6 által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációját (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A kobicisztát a P-gp-, a BCRP-, a MATE1-, az OATP1B1- és az OATP1B3-transzportereket gátolja. A Tybost együttes alkalmazása ilyen transzporterek szubsztrátjaiként viselkedő gyógyszerekkel az együttesen alkalmazott készítmények magasabb plazmakoncentrációját eredményezheti (lásd 4.4 pont).

A kobicisztát esetében nem várható a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 vagy CYP2C19 gátlása.

A kobicisztát esetében nem várható a CYP3A4 vagy a P-gp (MDR1) indukálása.

A ritonavirtól eltérően, a kobicisztát nem indukálja a CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- vagy UGT1A1-enzimeket. Amennyiben a ritonavir farmakológiai hatásmövelőről kobicisztátra váltanak, a Tybost-kezelés első két hetében kellő elővigyázatosság szükséges, különösen

akkor, ha az egyidejűleg alkalmazott bármely gyógyszer adagját a farmakológiai hatásmövelöként alkalmazott ritonavir adagolása mellett titrálják vagy módosították (lásd 4.4 pont).

Egyidejű alkalmazás ellenjavallt

A kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén a CYP3A által nagymértékben metabolizált, illetve jelentős first-pass-metabolizáción áteső gyógyszerek esetében várható leginkább az expozíció nagymértékű fokozódása. A kobicisztát együttes alkalmazása ellenjavallt olyan gyógyszerekkel, melyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, ilyen például a dihidroergotamin, ergotamin, ergometrin, midazolám (oralisan alkalmazott), triazolám, amiodaron, kinidin, pimozid, lurazidon, alfuzozin, szimvasztatin, lovasztatin valamint szildenafil, mivel ezeknél az emelkedett plazmakoncentráció súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel járhat (lásd 4.3 pont).

A kobicisztát és erős CYP3A-induktor gyógyszerek (például a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin) együttes alkalmazása a kobicisztát csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ami a hatásmövelt atazanavir vagy darunavir plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezet, melynek következtében csökken a terápiás hatás, és rezisztencia alakulhat ki (lásd 4.3 pont).

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

A kobicisztát és közepes, illetve gyenge CYP3A-induktor gyógyszerek együttes alkalmazása a kobicisztát csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ami a hatásmövelt atazanavir vagy darunavir plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezet, melynek következtében csökken a terápiás hatás és rezisztencia alakulhat ki. Néhány példa erre többek között az etravirin, efavirenz, nevirapin és a bozentán (lásd 3. táblázat).

A kobicisztát CYP3A-t gátló gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazása a kobicisztát emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti. Néhány példa erre többek között az itraconazol, ketokonazol és a vorikonazol (lásd 3. táblázat).

Az atazanavirral vagy darunavirral kombinációban alkalmazott kobicisztát nem alkalmazható együtt olyan egyéb antiretrovirális szerrel, amely farmakológiai hatásmövelést igényel CYP3A4-inhibitorral történő együttes alkalmazás révén, a kívánatos terápiás plazmakoncentráció eléréséhez (vagyis egyéb proteázinhibitorral). Az ilyen kombinációkra vonatkozóan nem állapítottak meg adagolási javaslatot, és az együttes alkalmazás az atazanavir, darunavir és/vagy az egyéb, farmakológiai hatásmövelést igénylő antiretrovirális szer csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ami az antivirális aktivitás csökkenéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet.

Egyéb interakciók

A kobicisztát, valamint a vele esetlegesen együttesen alkalmazott gyógyszerek összetevői között fellépő interakciók az alábbi, 3. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi). Ezek az interakciók vagy gyógyszerinterakciós vizsgálatokon, vagy az interakció súlyosságából, illetve a súlyos és/vagy életveszélyes nemkívánatos események kialakulásának és a hatásosság csökkenésének lehetőségéből megjósolt kölcsönhatásokon alapulnak.

A Tybost-tal együtt alkalmazott atazanavir, illetve darunavir mellett előforduló további gyógyszerkölcsönhatásokról az adott készítmény alkalmazási előírásából kell tájékozódni.

3. táblázat: A kobicisztát és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben	A 150 mg kobicisztát atazanavirral vagy darunavirral történő együttes alkalmazására vonatkozó ajánlás
RETROVÍRUS-ELLENES SZEREK		
Nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)		
Tenofovir-dizoproxil ¹	Tenofovir-dizoproxil kobicisztáttal együtt történő alkalmazása várhatóan emeli a tenofovir plazmakoncentrációját. Tenofovir: AUC: ↑ 23% C _{max} : ↑ 55%	A plazmakoncentráció emelkedését nem tartják klinikailag relevánsnak és nincs szükség a tenofovir-dizoproxil dózisének módosítására.
Nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)		
Efavirenz (600 mg-os egyszeri adag)	Az efavirenz kobicisztáttal együtt történő alkalmazása várhatóan csökkenti a kobicisztát plazmakoncentrációját. Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 13% C _{min} : NM	Az atazanavir és a darunavir plazmakoncentrációja csökkenhet a kobicisztát plazmakoncentrációjának csökkenése következményeként, ami a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet. Az egyidejű alkalmazás nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Etravirin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Az etravirin kobicisztáttal együtt történő alkalmazása várhatóan csökkenti a kobicisztát plazmakoncentrációját.	Az atazanavir és a darunavir plazmakoncentrációja csökkenhet a kobicisztát plazmakoncentrációjának csökkenése következményeként, ami a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet. Az egyidejű alkalmazás nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Nevirapin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A nevirapin kobicisztáttal együtt történő alkalmazása várhatóan csökkenti a kobicisztát plazmakoncentrációját. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén a nevirapin plazmakoncentrációja emelkedhet.	Az atazanavir és a darunavir plazmakoncentrációja csökkenhet a kobicisztát plazmakoncentrációjának csökkenése következményeként, ami a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet. Az egyidejű alkalmazás nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Rilpivirin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A rilpivirin kobicisztáttal együtt történő alkalmazása várhatóan emeli a rilpivirin plazmakoncentrációját. A rilpivirin esetében nem kell arra számítani, hogy befolyásolná a kobicisztát plazmakoncentrációját.	Rilpivirin atazanavir/kobicisztát-kombinációval vagy darunavir/kobicisztát-kombinációval együtt történő alkalmazása esetén nincs szükség a rilpivirin dózisének módosítására.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben	A 150 mg kobicisztát atazanavirral vagy darunavirral történő együttes alkalmazására vonatkozó ajánlás
CCR5-antagonisták		
Maravirok	<p>Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.</p> <p>A maravirok a CYP3A szubsztrátja és plazmakoncentrációja emelkedik erős CYP3A-gátlókkal együtt történő alkalmazásakor.</p>	<p>A maravirok Tybost-tal együtt történő alkalmazásakor a maravirokból naponta kétszer 150 mg-ot kell adni a betegnek. További tájékoztatásért el kell olvasni a maravirok alkalmazási előírását.</p>
FERTŐZÉSELLENES SZEREK		
Gombaellenes szerek		
Ketokonazol	<p>Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.</p> <p>Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén a ketokonazol és/vagy a kobicisztát koncentrációja emelkedhet.</p>	<p>Tybost-tal együtt történő alkalmazás során a ketokonazol maximális napi adagja nem haladhatja meg a 200 mg-ot.</p> <p>Az együttes alkalmazás során elővigyázatosság szükséges, valamint javasolt a klinikai ellenőrzés.</p>
Itrakonazol Vorikonazol Pozakonazol Flukonazol	<p>Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén az itraconazol, flukonazol és pozakonazol koncentrációja emelkedhet.</p> <p>A kobicisztát vorikonazzal együtt történő alkalmazása esetén a vorikonazol koncentrációja emelkedhet vagy csökkenhet.</p>	<p>Tybost-tal együtt történő alkalmazás esetén klinikai ellenőrzés javasolt.</p> <p>Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás során az itraconazol maximális napi adagja nem haladhatja meg a 200 mg-ot.</p> <p>A vorikonazol nem szabad alkalmazni, hacsak a lehetséges előny vélhetően meg nem haladja a plazmakoncentrációra kifejtett megjósolhatatlan hatáshoz társuló kockázatot.</p>
Antimikobakteriális szerek		
Rifabutin (kétnaponta 150 mg)/elvitegravir (naponta egyszer 150 mg)/kobicisztát (naponta egyszer 150 mg)	<p>Az erős CYP3A-induktor rifabutinnal együtt történő alkalmazás jelentősen csökkentheti a kobicisztát plazmakoncentrációját.</p> <p>Kobicisztát: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 66%</p> <p>Rifabutin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin: AUC: ↑ 525% C_{max}: ↑ 384% C_{min}: ↑ 394%</p>	<p>Kobicisztát és rifabutin egyidejű alkalmazása nem javasolt. Amennyiben a kombinációs terápia szükséges, a rifabutin javasolt adagja 150 mg hetente három alkalommal, meghatározott napokon (például hétfőn, szerdán és pénteken). A rifabutin várhatóan magasabb expozíciója miatt fokozott ellenőrzés indokolt a dezacetil-rifabutin okozta mellékhatások, köztük a neutropenia és az uveitis szempontjából. A rifabutin adagjának további csökkentését nem vizsgálták. Nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy egy hetente kétszer 150 mg-os adag esetleg nem biztosít optimális rifabutin-expozíciót, ami rifabutinnal szembeni rezisztencia kialakulásához, és a kezelés sikertelenségéhez vezethet.</p>

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben	A 150 mg kobicisztát atazanavirral vagy darunavirral történő együttes alkalmazására vonatkozó ajánlás
Makrolid antibiotikumok		
Klaritromicin	<p>Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.</p> <p>Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás során a klaritromicin koncentrációja emelkedhet.</p>	<p>Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás során a klaritromicin koncentrációja emelkedhet.</p> <p>Atazanavir/kobicisztát-kombinációval egyidejűleg végzett kezelés esetén megfontolandó más antibakteriális szer alkalmazása. Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd az atazanavir alkalmazási előírásában.</p> <p>Klaritromicin darunavir/kobicisztát-kombinációval együtt történő alkalmazása esetén az adagolási javaslatokat illetően el kell olvasni a darunavir alkalmazási előírását.</p>
DAGANATELLENES SZEREK		
Dazatinib Nilotinib Vinblasztin Vinkrisztin	<p>Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.</p> <p>Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén e gyógyszerek koncentrációja emelkedhet.</p>	<p>Tybost-tal együtt történő alkalmazás esetén e gyógyszerek koncentrációja emelkedhet, ami az ilyen antineopláziás készítmények esetében általában előforduló nemkívánatos események kialakulásának fokozódását eredményezheti.</p>
GLÜKOKORTIKOIDOK		
Minden kortikoszteroid, a bőrfelületen alkalmazott készítmények kivételével		
Kortikoszteroidok, amelyek elsősorban a CYP3A révén metabolizálódnak (ideértve a betametazont, budezonidot, flutikazont, mometazont, prednizont, triamcinolont).	<p>Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.</p> <p>Az említett gyógyszerek plazmakoncentrációja emelkedhet, ha a kobicisztáttal együtt alkalmazzák, ami csökkent szérumszintet eredményez.</p>	<p>A kobicisztát egyidejű alkalmazása a CYP3A által metabolizált kortikoszteroidokkal (például flutikazon-propionáttal vagy egyéb inhalációs vagy nasalis kortikoszteroidokkal) fokozhatja a szisztémás kortikoszteroid hatás kialakulásának kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékveseszuppressziót is.</p> <p>Nem javasolt az együttes alkalmazás CYP3A által metabolizált kortikoszteroidokkal, kivéve, ha a betegre gyakorolt előnyös hatás meghaladja a kockázatot, amely esetben a betegeket monitorozni kell, hogy nem alakulnak-e ki szisztémás kortikoszteroid hatások. Mérlegelni kell azokat az alternatív kortikoszteroidokat, amelyek kevésbé függenek a CYP3A-metabolizmustól, például a beklometazon intranasalis vagy inhalációs alkalmazása, különösen hosszú távú alkalmazás esetén.</p>

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben	A 150 mg kobicisztát atazanavirral vagy darunavirral történő együttes alkalmazására vonatkozó ajánlás
ORÁLIS ANTIDIABETIKUMOK		
Metformin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A kobicisztát reverzibilisen gátolja a MATE1-et és kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén a metformin koncentrációja emelkedhet.	Tybost-ot szedő betegeknél a beteg gondos ellenőrzése és a metformin adagjának módosítása javasolt.
NARKOTIKUS FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK		
Metadon	Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nincs szükség a metadon adagjának módosítására.
Buprenorfin/naloxon	Buprenorfin: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Naloxon: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Nincs szükség a kobicisztát adagjának módosítására.
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Drospirenon/etinilösztadiol (3 mg/0,02 mg egyetlen adag)/ darunavir (800 mg naponta egyszer)/ kobicisztát (150 mg naponta egyszer)	Drospirenon: AUC: ↑ 58% C _{max} : ↔ C _{min} : NC Etinilösztadiol: AUC: ↓ 30% C _{max} : ↔ C _{min} : NC	Az etinilösztadiol plazmakoncentrációja a drospirenon/etinilösztadiol-kombináció darunavir/kobicisztát-kombinációval történő együttes alkalmazása során csökken. Alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátló módszerek alkalmazása javasolt az ösztrogénalapú fogamzásgátlók darunavir/kobicisztát-kombinációval történő együttes alkalmazása során. Az etinilösztadiol plazmakoncentrációja a drospirenon/etinilösztadiol-kombináció darunavir/kobicisztát-kombináció történő együttes alkalmazása során megemelkedik. Amennyiben a drospirenon/etinilösztadiol-kombinációt darunavir/kobicisztát-kombinációval együtt alkalmazzák, a hyperkalaemia lehetséges kialakulásának kockázata miatt a betegek szoros megfigyelése ajánlott.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben	A 150 mg kobicisztát atazanavirral vagy darunavirral történő együttes alkalmazására vonatkozó ajánlás
Drospirenon/etinilösztadiol (3 mg/0,02 mg egyetlen adag)/ atazanavir (300 mg naponta egyszer)/ kobicisztát (150 mg naponta egyszer)	Drospirenon: AUC: ↑ 130% C _{max} : ↔ C _{min} : NC Etinilösztadiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NC	A drospirenon plazmakoncentrációja a drospirenon/etinilösztadiol-kombináció atazanavir/kobicisztát-kombinációval történő együttes alkalmazása során megemelkedik. Amennyiben a drospirenon/etinilösztadiol-kombinációt atazanavir/kobicisztát-kombinációval együtt alkalmazzák, a hyperkalaemia lehetséges kialakulásának kockázata miatt a betegek szoros megfigyelése ajánlott.
Norgesztimát/etinilösztadiol	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Együttes alkalmazás esetén a kobicisztát befolyásolhatja a norgesztimát koncentrációját.	Az atazanavir/kobicisztát-kombináció vagy darunavir/kobicisztát-kombináció más (nem drospirenon/etinilösztadiol-tartalmú) orális fogamzásgátlókkal együtt történő alkalmazását illetően nem állnak rendelkezésre adatok ahhoz, hogy ajánlást lehessen adni. Más fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni.
ANTIARRITMIÁS SZEREK		
Dizopiramid Flekainid Szisztémás lidokain Mexiletin Propafenon	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén ezen antiaritmiás készítmények koncentrációja emelkedhet.	Ezen antiaritmiás készítmények Tybost-tal együtt történő együttes alkalmazása során elővigyázatosság szükséges, valamint javasolt a klinikai ellenőrzés.
Digoxin (0,5 mg egyszeri adag)/kobicisztát (150 mg ismételt adagokban)	Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén a digoxin plazmakoncentrációja emelkedhet. Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41% C _{min} : NM	Tybost-tal együtt történő alkalmazás esetén a digoxin csúcskoncentrációja a plazmában emelkedhet. Először a legalacsonyabb digoxin-adagot kell felírni. A kívánt klinikai hatás eléréséhez ellenőrizni kell a szérumban digoxin-koncentrációját, és az értékeket fel kell használni a digoxin adagjának titrálásához.
VÉRYOMÁSCSÖKKENTŐK		
Metoprolol Timolol	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén a bétablokkolók koncentrációja emelkedett lehet.	Klinikai ellenőrzés javasolt, és szükség lehet az adag csökkentésére, ha ezeket a bétablokkoló szereket Tybost-tal együtt alkalmazzák.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén a kalciumcsatorna-blokkolók koncentrációja emelkedett lehet.	A terápiás hatás és a nemkívánatos események klinikai ellenőrzése javasolt, ha ezeket a gyógyszereket Tybost-tal együtt alkalmazzák.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben	A 150 mg kobicisztát atazanavirral vagy darunavirral történő együttes alkalmazására vonatkozó ajánlás
ENDOTELIN-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Bozentán	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A bozentán kobicisztáttal együtt történő alkalmazása a kobicisztát csökkent plazmakoncentrációjához vezethet.	Az atazanavir és a darunavir plazmakoncentrációja csökkenhet a kobicisztát plazmakoncentrációjának csökkenése következményeként, ami a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet. Az egyidejű alkalmazás nem javasolt (lásd 4.4 pont).
ANTIKOAGULÁNSOK		
Dabigatrán	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A Tybost-tal együtt történő alkalmazás emelheti a dabigatrán plazmakoncentrációját, ami hasonló hatásokat eredményezhet, mint más, erős P-gp-gátlók esetén.	A kobicisztát és a dabigatrán együtt történő alkalmazása ellenjavallt.
Apixabán Rivaroxabán Edoxabán	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A kobicisztáttal együtt történő alkalmazás emelheti a direkt orális véralvadásgátló plazmakoncentrációját, ami vérzés fokozott kockázatához vezethet.	Az apixabán, a rivaroxabán, illetve az edoxabán egyidejű alkalmazása Tybost-tal nem javasolt.
Warfarin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A kobicisztáttal együtt történő alkalmazás befolyásolhatja a warfarin koncentrációját.	Tybost-tal együtt történő alkalmazás esetén javasolt a nemzetközi normalizált arányszám (INR) ellenőrzése.
ANTI-KONVULZÍV SZEREK		
Karbamazepin (naponta kétszer 200 mg)/elvitegravir (naponta egyszer 150 mg)/kobicisztát (naponta egyszer 150 mg)	Az erős CYP3A-induktor karbamazepinnel együtt történő alkalmazás jelentősen csökkentheti a kobicisztát plazmakoncentrációját. Kobicisztát: AUC: ↓ 84% C _{max} : ↓ 72% C _{min} : ↓ 90% Karbamazepin: AUC: ↑ 43% C _{max} : ↑ 40% C _{min} : ↑ 51% Karbamazepin-10,11-epoxid: AUC: ↓ 35% C _{max} : ↓ 27% C _{min} : ↓ 41%	Az erős CYP3A-induktor karbamazepin csökkenti a kobicisztát és az atazanavir vagy darunavir plazmakoncentrációját, ami a terápiás hatás csökkenéséhez, illetve rezisztencia kialakulásához vezethet. A kobicisztát és a karbamazepin együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben	A 150 mg kobicisztát atazanavirral vagy darunavirral történő együttes alkalmazására vonatkozó ajánlás
INHALÁCIÓS BÉTA-AGONISTÁK		
Szalmeterol	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A kobicisztáttal együtt történő alkalmazás a szalmeterol emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti.	A szalmeterol emelkedett plazmakoncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kialakulásával jár. Szalmeterol és Tybost egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
HMG-COA-REDUKTÁZ-INHIBITOROK		
Fluvasztatin Pitavasztatin Pravasztatin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén a HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok plazmakoncentrációja emelkedhet.	Atazanavir/kobicisztát- vagy darunavir/kobicisztát-kombinációval együtt történő alkalmazás esetén a pitavasztatin, fluvasztatin vagy pravasztatin plazmakoncentrációjának emelkedése várható. A kobicisztát és a pitavasztatin együttes alkalmazása esetén elővigyázatosság szükséges. Az ezekkel a gyógyszerekkel kombinációban történő alkalmazásra vonatkozó további tájékoztatásért el kell olvasni az atazanavir, illetve a darunavir alkalmazási előírását.
Rozuvasztatin (10 mg-os egyszeri adag)/atazanavir (naponta egyszer 300 mg)/kobicisztát (naponta egyszer 150 mg)	Rozuvasztatin: AUC: ↑ 242% C _{max} : ↑ 958% C _{min} : ↑ NK Kobicisztát: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	A rozuvasztatin plazmakoncentrációi megemelkedtek az atazanavir/kobicisztát-kombinációval történő együttes alkalmazás során. Amennyiben az adagolása egyéb gyógyszerekkel együtt szükséges, ne lépje túl a rozuvasztatin napi 10 mg-os adagját és a betegek biztonsága érdekében (pl. myopathia lehetősége miatt) ellenőrizze klinikai állapotukat.
Rozuvasztatin (100 mg-os egyszeri adag)/darunavir (naponta egyszer 800 mg)/kobicisztát (naponta egyszer 150 mg)	Rozuvasztatin: AUC: ↑ 93% C _{max} : ↑ 277% C _{min} : ↑ NK Kobicisztát: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	A rozuvasztatin plazmakoncentrációi megemelkedtek az atazanavir/kobicisztát-kombinációval történő együttes alkalmazás során. Ajánlott a kezelést a rozuvasztatin javasolt legalacsonyabb dóziséval kezdeni, mely titrálható a betegmegfigyelés (pl. myopathia kialakulásának lehetősége miatt) alatt a betegek klinikai válaszreakciói alapján.
Atorvasztatin (10 mg-os egyszeri adag)/ atazanavir (300 mg)/ kobicisztát (naponta egyszer 150 mg)	Atorvasztatin: AUC: ↑ 822% C _{max} : ↑ 1785% C _{min} : ↑ NK Kobicisztát: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Az atorvasztatin plazmakoncentrációi megemelkedtek a darunavir/kobicisztát-kombinációval történő együttes alkalmazás során. Együttes alkalmazás nem javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben	A 150 mg kobicisztát atazanavirral vagy darunavirral történő együttes alkalmazására vonatkozó ajánlás
Atorvasztatin (10 mg-os egyszeri adag)/ darunavir (800 mg)/ kobicisztát (naponta egyszer 150 mg)	Atorvasztatin: AUC: ↑ 290% C _{max} : ↑ 319% C _{min} : ↑ NK Kobicisztát: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Az atorvasztatin plazmakoncentrációi megemelkedtek a darunavir/kobicisztát-kombinációval történő együttes alkalmazás során. Amennyiben az együttes alkalmazás szükséges, ajánlott a kezelést az atorvasztatin 10 mg-os dóziséval indítani, és a beteg szoros megfigyelése mellett (pl. myopathia kialakulásának lehetősége) a klinikai válaszreakcióknak megfelelően titrálni.
5. TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ- (PDE-5) INHIBITOROK		
Szildenafil Tadalafil Vardenafil	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A PDE-5-inhibitorok elsősorban a CYP3A által metabolizálódnak. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazásuk esetén a sildenafil, a tadalafil és a vardenafil plazmakoncentrációja emelkedhet, ami PDE-5-inhibitorokkal kapcsolatos mellékhatásokat eredményezhet.	Tybost és pulmonalis artériás hipertonia kezelésére adott sildenafil együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Tybost és pulmonalis artériás hipertonia kezelésére adott tadalafil együttes alkalmazása során elővigyázatosság szükséges, melybe az adag csökkentésének megfontolása is beletartozik. Tybost-tal együtt, erectilis dysfunctio kezelésére alkalmazva a sildenafilből 48 óra alatt 25 mg-ot nem meghaladó, a vardenafilből 72 óra alatt 2,5 mg-ot nem meghaladó, a tadalafilből pedig 72 óra alatt 10 mg-ot nem meghaladó egyszeri adag alkalmazása javasolt.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI-k)		
Trazodon	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén a trazodon plazmakoncentrációja emelkedhet.	A legtöbb SSRI-gyógyszerosztályba tartozó készítmény Tybost-tal együtt történő alkalmazása esetén szükség lehet dózistitrálásra.
IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK		
Ciklosporin Szirolimusz Takrolimusz	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén ezen immunszuppresszív szerek koncentrációja emelkedhet.	Tybost-tal együtt történő alkalmazás esetén terápiás ellenőrzés javasolt.
NEUROLEPTIKUMOK		
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Neuroleptikumok kobicisztáttal együtt történő alkalmazása a neuroleptikumok emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti.	E neuroleptikumok Tybost-tal együtt történő alkalmazása esetén megfontolandó a neuroleptikum adagjának csökkentése.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos százalékos változás az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékekben	A 150 mg kobicisztát atazanavirral vagy darunavirral történő együttes alkalmazására vonatkozó ajánlás
SZEDATÍVUMOK/HIPNOTIKUMOK		
Buspiron Klorazepát Diazepám Esztazolám Flurazepám Zolpidem	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Kobicisztáttal együtt történő alkalmazás esetén e szedatívumok/hipnotikumok koncentrációja emelkedhet.	E szedatívumok/hipnotikumok esetében az adag csökkentése válhat szükségessé és a koncentráció ellenőrzése javasolt.
KÖSZVÉNYELLENES SZEREK		
Kolchicin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Kobicisztáttal együttes alkalmazás esetén a kolchicin plazmakoncentrációja emelkedhet.	A kolchicin adagjának csökkentése válhat szükségessé. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében a kobicisztát nem alkalmazható együtt kolchicinnel.

NM = nincs meghatározva

NK = nincs kiszámítva

DOAC = direkt hatású orális antikoaguláns

¹ A vizsgálatot tenofovir-dizoproxil-fumaráttal végezték.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A kobicisztát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre klinikai információ, vagy korlátozott mennyiségű klinikai információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek nem igazolták a kobicisztát direkt vagy indirekt káros hatását a reprodukzív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A terhesség során kobicisztáttal és atazanavirral vagy darunavirral való kezelés alacsonyabb atazanavir- vagy darunavir-expozíciót eredményez, mely összefüggésben állhat a virológiai sikertelenség és a HIV-fertőzés anyáról gyermekre való terjedésének megnövekedett kockázatával. A terhesség folyamán nem szabad kobicisztát- és atazanavir- vagy darunavir-kezelést kezdeni, azokat a nőket pedig, akik teherbe esnek a kobicisztát- és atazanavir- vagy darunavir-kezelés közben, másik kezelésre kell átállítani (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kobicisztát/metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok a kobicisztát/metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért a Tybost szoptatás alatt nem alkalmazható.

A HIV-fertőzés csecsemőre történő átvitelének megelőzése érdekében javasolt, hogy a HIV-vel fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

A kobicisztát termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazolták a kobicisztát termékenységre gyakorolt káros hatását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tybost nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket azonban tájékoztatni kell arról, hogy kobicisztátot tartalmazó kezelések során szédülésről számoltak be.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kobicisztáttal felerősített hatású atazanavirral észlelt mellékhatások összhangban voltak a ritonavirral felerősített hatású atazanavir biztonságossági profiljával. A kobicisztáttal felerősített hatású atazanavir alkalmazása mellett leggyakrabban jelentett mellékhatások az emelkedett bilirubinszinttel voltak összefüggésben (lásd 4. táblázat).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A kobicisztát biztonságossága egy 144 hetes, III. fázisú, randomizált, aktív kontrollós klinikai vizsgálatból (GS-US-216-0114) származó adatokon alapul, melyben 692, korábbi kezelésben nem részesült beteg kapott – emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációja mellett – legalább egy adag kobicisztáttal felerősített hatású atazanavirt (n = 344) vagy ritonavirral felerősített hatású atazanavirt (n = 348). Ebből a 692 betegből 613 (300 atazanavir/kobicisztát-kombináció és 313 atazanavir/ritonavir-kombináció) beteg kapott legalább 48 hétig, illetve 496 (250 atazanavir/kobicisztát-kombináció és 246 atazanavir/ritonavir-kombináció) beteg kapott legalább 144 hétig kezelést.

A GS-US-216-0114 klinikai vizsgálatból származó tapasztalatok alapján a kobicisztáttal felerősített hatású atazanavir mellett, a 144 hét során jelentkező mellékhatásokat az alábbi, 4. táblázat mutatja be szervrendszerek és gyakoriság szerint. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

4. táblázat: A kobicisztáttal felerősített hatású atazanavir mellett, a 144 hét során tapasztalt mellékhatások táblázatos összefoglalása a GS-US-216-0114 számú III. fázisú vizsgálatból származó tapasztalatok alapján

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	hyperglykaemia, fokozott étvágy
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
Gyakori	álmatlanság, rendellenes álmok
Nem gyakori	depresszió, alvászavar
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori:	fejfájás, szédülés, aluszékonyság, dysgeusia
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	ocularis icterus
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hányinger
Gyakori:	hányás, hasmenés, emésztési zavar, hasi fájdalom, haspuffadás, flatulentia, szájszárazság
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	icterus
Gyakori:	hyperbilirubinaemia

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	kiütés
Nem gyakori:	pruritus
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori	izomfájdalom
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	vesekövesség, haematuria, proteinuria
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Gyakori:	fáradtság
Nem gyakori	láz, asthenia

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

Vesekárosodás

A kobicisztát esetében kimutatták, hogy a tubuláris kreatininszekréció gátlása útján csökkenti a becsült kreatinin-clearance-értéket. Kizárólag a kobicisztát gátló hatása miatt a szérumban a kiindulási értékhez képest bekövetkező emelkedés általában nem haladja meg a 0,4 mg/dl-t.

A GS-US-216-0114 vizsgálatban a kobicisztát-kezelés kezdetén alakult ki a becsült kreatinin-clearance csökkenése, majd ezután stabilizálódtak az értékek. A Cockcroft-Gault-módszerrel meghatározott becsült glomeruláris filtrációs rátában (eGFR) 144 hetes kezelés után bekövetkezett átlagos (\pm SD) változás a kobicisztáttal megnövelt hatású atazanavir + emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációját kapó csoportban $-15,1 \pm 16,5$ ml/perc, a ritonavirral felerősített hatású atazanavir + emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációját kapó csoportban pedig $-8,0 \pm 16,8$ ml/perc volt.

Májra gyakorolt hatások

A GS-US-216-0114 számú vizsgálatban a hyperbilirubinaemia ($> 1 \times$ ULN) gyakori volt: a betegek 97,7%-ánál a kobicisztáttal megnövelt hatású atazanavir + emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációját kapó csoportban, míg a ritonavirral megnövelt hatású atazanavir + emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációját kapó csoportban a betegek 97,4%-ánál fordult elő a kezelés 144 hete során. Ugyanakkor a kobicisztáttal hatásmegnövelt csoportban lévő betegek nagyobb százalékánál észlelték az összbilirubinszint $> 2 \times$ ULN emelkedését, mint a ritonavirral hatásmegnövelt csoport betegeinél (88,0% vs. 80,9%). A vizsgálati készítmény alkalmazása megszakításának aránya bilirubinnal kapcsolatos nemkívánatos hatás miatt, alacsony és hasonló volt a két csoport esetében (4,9% a kobicisztáttal hatásmegnövelt csoportban és 4,0% a ritonavirral hatásmegnövelt csoportban). Az alanin-aminotranszferáz vagy aszpartát-aminotranszferáz szintjének $> 3 \times$ ULN emelkedését a kobicisztáttal hatásmegnövelt csoport betegeinek 12,8%-ánál, míg a ritonavirral hatásmegnövelt csoport betegeinek 9,0%-ánál észlelték.

Gyermekek és serdülők

A kobicisztát biztonságosságát 21 HIV-1-fertőzött, virológiailag szuppresszált, 12 évesnél idősebb, de 18. életévét be nem töltött gyermekgyógyászati betegnél értékelték – 48 héten át, kobicisztáttal felerősített hatású atazanavirt (n = 14) vagy darunavirt (n = 7) és két NRTI-t alkalmazó, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (GS-US-216-0128). Ebben a vizsgálatban a kobicisztát biztonságossági profilja hasonló volt a felnőttekéhez.

Egyéb különleges betegcsoport(ok)

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A Tybost biztonságosságát 73, HIV-1-fertőzött, korábban már kezelt, enyhe-közepes fokú vesekárosodásban (az eGFR a Cockcroft-Gault-módszerrel 50-89 ml/perc) szenvedő, ritonavir farmakokinetikai hatásmegnövelőről kobicisztátra áttérő beteg esetében értékelték a kobicisztáttal felerősített hatású atazanavir vagy darunavir mellé adott két NRTI nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatában (GS-US-236-0118) során. A 96. héten a szérumban a kreatininszintben bekövetkezett átlagos változás

0,07 ± 0,15 mg/dl volt, a Cockcroft-Gault-módszerrel meghatározott eGFR-ben bekövetkezett átlagos változás pedig -6,2 ± 9,07 ml/perc volt. A GS-US-236-0118 vizsgálatban a ritonavirról kobicisztrára áttérő betegek körében a kobicisztát szérum-kreatitinszintjére, valamint eGFR-re kifejtett hatása megegyezett a GS-US-216-0114 vizsgálat során a korábban kezelésben nem részesült betegeknél észlelt hatással.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén ellenőrizni kell a betegnél a toxicitás tüneteinek esetleges megjelenését (lásd 4.8 pont). A kobicisztát túladagolásának kezelése általános tüneti intézkedésekből áll, beleértve az életfunkciók ellenőrzését és a beteg klinikai állapotának megfigyelését.

A kobicisztát-túladagolás esetére nem áll rendelkezésre specifikus antidotum. Mivel a kobicisztát nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez, nem valószínű, hogy a kobicisztátot hemodialízis vagy peritoneális dialízis útján jelentős mértékben el lehetne távolítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az összes egyéb terápiás készítmény, ATC kód: V03AX03

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A kobicisztát a citokróm P450-enzimrendszer CYP3A-alcsaládjának szelektív, a gyógyszer hatásmechanizmusán alapuló inhibitora. A CYP3A-mediált metabolizmus kobicisztát általi gátlása fokozza a CYP3A-dependens metabolizmus miatt korlátozott orális biológiai hasznosulással rendelkező és rövid felezési idejű CYP3A-szubsztrátok (így például az atazanavir, illetve a darunavir) szisztémás expozícióját.

A kobicisztát által az atazanavir farmakokinetikájára gyakorolt hatást a GS-US-216-0114 számú, III. fázisú vizsgálat farmakokinetikai alvizsgálatában (n = 48) igazolták, melynek során HIV-1-fertőzésben szenvedő betegek 300 mg atazanavir és 150 mg kobicisztát kombinációját vagy 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir kombinációját kapták, mindkét esetben emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációjával együtt. Az atazanavir dinamikus egyensúlyi farmakokinetikai paraméterei a kobicisztáttal, illetve a ritonavirral végzett hatásnövelés esetében összehasonlíthatók voltak (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: Az atazanavir farmakokinetikai paraméterei [átlag ± SD (CV%)] a III. fázisú, GS-US-216-0114 számú vizsgálat farmakokinetikai alvizsgálatában

Az atazanavir farmakokinetikai paraméterei	Atazanavir + kobicisztát^a (n = 22)	Atazanavir + ritonavir^a (n = 26)
AUC _{tau} (mikrogramm•óra/ml)	46,13 ± 26,18 (56,8)	47,59 ± 24,39 (51,2)
C _{max} (mikrogramm/ml)	3,91 ± 1,94 (49,6)	4,76 ± 1,94 (40,8)
C _{tau} (mikrogramm/ml)	0,80 ± 0,72 (90,3)	0,85 ± 0,72 (84,7)

^a Plusz 200 mg emtricitabin és 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációjából álló háttérkezelés

A kobicisztát által a darunavir farmakokinetikájára kifejtett serkentő hatást az I. fázisú, GS-US-216-0115 számú klinikai vizsgálat során, 31 egészséges vizsgálati alany bevonásával értékelték, akik 800 mg darunavirt kaptak 150 mg kobicisztáttal vagy 100 mg ritonavirral kombinációban, mindegyiket naponta egyszer, 10 napon át. A darunavir dinamikus egyensúlyi farmakokinetikai paraméterei a kobicisztáttal, illetve a ritonavirral végzett hatásnövelés esetében összehasonlíthatók voltak (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal vagy 100 mg ritonavirral együtt alkalmazott 800 mg darunavir farmakokinetikai paraméterei [átlag ± SD (CV%)]

A darunavir farmakokinetikai paraméterei	Naponta egyszer 800 mg darunavir + 150 mg kobicisztát (n = 31)	Naponta egyszer 800 mg darunavir + 100 mg ritonavir (n = 31)
AUC _{tau} (mikrogramm•óra/ml)	81,08 ± 25,15 (31,0)	79,99 ± 27,20 (34,0)
C _{max} (mikrogramm/ml)	7,74 ± 1,69 (21,8)	7,46 ± 1,52 (20,3)
C _{0h} (mikrogramm/ml)	2,40 ± 1,22 (50,7)	2,48 ± 0,85 (34,3)

In vitro antivirális aktivitás

A kobicisztátnak nincs kimutatható antivirális aktivitása a HIV-1-gyel, a HBV-vel vagy a HCV-vel szemben, és nem antagonizálja a HIV-inhibitorok antivirális hatását.

Klinikai tapasztalat

A kobicisztáttal felerősített hatású atazanavir esetében rendelkezésre állnak randomizált, kontrollós vizsgálatokból származó antivirális hatásossági adatok, de a kobicisztáttal felerősített hatású darunavir esetében nem (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Korábban nem kezelt, HIV-1-fertőzésben szenvedő betegek esetében

A HIV-1-fertőzött betegeknél atazanavirral együtt alkalmazott kobicisztát biztonságosságát és hatásosságát a randomizált, kettős vak, aktív kontrollós, III. fázisú, GS-US-216-0114 számú vizsgálat során értékelték olyan HIV-1-fertőzött betegek bevonásával, akiknek a vizsgálat kezdetén a becsült kreatinin-clearance-ük 70 ml/perc felett volt, és korábban nem részesültek kezelésben (n = 692).

A betegeket 1:1 arányban randomizálták, hogy naponta egyszer 300 mg atazanavir és 150 mg kobicisztát kombinációját vagy naponta egyszer 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir kombinációját kapják, amelyek mindegyikét egyetlen, 300 mg tenofovir-dizproxil-fumarátot és 200 mg emtricitabin tartalmazó fix dózisú kombinációt tartalmazó tablettá formájában adott háttérkezelés mellett alkalmazták. A randomizáció során a szűréskor mért HIV-1 RNS-szint szerinti rétegzést végeztek ($\leq 100\ 000$ kópia/ml vagy $> 100\ 000$ kópia/ml). Mindkét kezelési karon értékelték a virológiai válaszarányt, amely a meghatározás szerint a kimutathatatlan vírusterhelés elérése volt (< 50 HIV-1 RNS kópia/ml). A kiinduláskor ismert volt a vírusokról, hogy érzékenyek az atazanavirra, emtricitabinra és tenofovir-dizoproxil-fumarátra.

A kiindulási jellemzőket és a 48. és 144. heti kezelési eredményeket a GS-US-216-0114 vizsgálatra vonatkozóan sorrendben a 7. táblázat, illetve a 8. táblázat mutatja be.

7. táblázat: A GS-US-216-0114 vizsgálat antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült, HIV-1-fertőzött felnőtt résztvevőinek demográfiai jellemzői, valamint betegségük kiindulási jellemzői

	Atazanavir + kobicisztát^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^a (n = 348)
Demográfiai jellemzők		
Medián életkor években (min-max)	36 (19-62)	37 (19-70)
Nem		
Férfi	83,4%	82,5%
Nő	16,6%	17,5%
Származás		
Fehér	57,6%	61,8%
Fekete/afrikai származás	18,9%	18,1%
Ázsiai	12,8%	10,6%
Egyéb	10,8%	9,5%
Kiindulási betegségjellemzők		
Kiindulási plazma-HIV-1-RNS mediánja (intervallum), log ₁₀ kópia/ml	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
100 000 kópia/ml-nél nagyobb vírusterheléssel rendelkező vizsgálati alanyok százalékos aránya	38,4%	41,1%
Kiindulási CD4 ⁺ -sejtszám mediánja (intervallum), sejt/mm ³	348 (1-1075)	341 (10-1455)
200 sejt/mm ³ -nél alacsonyabb CD4 ⁺ -sejtszámmal rendelkező vizsgálati alanyok százalékos aránya	17,4%	16,4%

^a Plusz 200 mg emtricitabin és 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dóziszú kombinációjából álló háttérkezelés

8. táblázat: A randomizált kezelés virológiai eredménye a GS-US-216-0114 vizsgálat 48. és 144. hetében

	48. hét^a		144. hét^b	
	Atazanavir + kobicisztát^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)	Atazanavir + kobicisztát^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)
Sikeres virológiai válasz HIV-1 RNS <50 kópia/ml	85%	87%	72%	74%
Kezelési különbség	-2,2% (95% CI = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% CI = -8,7%, 4,5%)	
Virológiai válasz hiánya^c	6%	4%	8%	5%
A 48. vagy a 144. heti ablakperiódusban nincs virológiai adat	9%	9%	20%	21%
Nemkívánatos esemény vagy elhalálozás miatt abbahagyta a vizsgálati gyógyszer szedését ^d	6%	7%	11%	11%
Egyéb ok miatt abbahagyta a vizsgálatot, és az utolsó meglévő HIV-1-RNS-adata <50 kópia/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Nincs adat az ablakperiódusban, de szedi a vizsgálati gyógyszert	0%	0%	< 1%	< 1%

^a A 48. heti ablakperiódus a 309. és a 378. (beleszámított) nap között van.

^b A 144. heti ablakperiódus a 967. és a 1050. (beleszámított) nap között van.

^c Azok a vizsgálati alanyok tartoznak ide, akiknek a 48. vagy a 144. heti ablakperiódusban ≥ 50 kópia/ml volt a vírusterhelésük; illetve akik a hatásosság hiánya vagy csökkenése miatt idő előtt abbahagyták a kezelést;

illetve akik a nemkívánatos esemény kialakulásán, elhalálozáson vagy a hatásosság hiányán, illetve csökkenésén kívül egyéb ok miatt kiléptek a vizsgálatból, és a kilépés időpontjában ≥ 50 kópia/ml-es vírusterheléssel rendelkeztek.

- ^d Azok a vizsgálati alanyok tartoznak ide, akik az 1. naptól az ablakperiódus végéig bármikor abbahagyták a vizsgálatot nemkívánatos esemény kialakulása vagy elhalálozás miatt, ha emiatt nem volt a kezelésre vonatkozóan virológiai adat a megadott ablakperiódusban.
- ^e Azok a vizsgálati alanyok tartoznak ide, akik nemkívánatos esemény kialakulásán, elhalálozáson vagy a hatásosság hiányán, illetve csökkenésén kívül egyéb ok miatt léptek ki a vizsgálatból, például visszavonták beleegyezésüket, nem jelentek meg az utánkövetésen.
- ^f Plusz 200 mg emtricitabin és 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dóziszú kombinációjából álló háttérkezelés

Az atazanavir-kobicisztát-emtricitabin és tenofovir-dizoproxil fumarát fix dóziszú kombinációja nem volt rosszabb hatású az atazanavir-ritonavir-emtricitabin és tenofovir-dizoproxil fumarát fix dóziszú kombinációjánál az 50 kópia/ml alatti HIV-1-RNS-szint elérésében.

A CD4⁺-sejtszámokban a GS-US-216-0114 számú vizsgálat 48. és 144. hetére bekövetkező változásokat a 9. táblázat mutatja be.

9. táblázat: A CD4⁺-sejtek számában a GS-US-216-0114 számú vizsgálat 48. és 144. hetére bekövetkező változások

	48. hét		144. hét	
	Atazanavir + kobicisztát ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)	Atazanavir + kobicisztát ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)
A CD4 ⁺ T-sejtszám (sejt/mm ³) ^b átlagos emelkedése a kiindulási értékhez képest	213	219	310	332

^a Plusz 200 mg emtricitabin és 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dóziszú kombinációjából álló háttérkezelés

^b Hiányzó = az elemzésből kizárt

A GS-US-216-0114 számú vizsgálatban, a 144. hétig sikertelenül kezelt vizsgálati alanyok elemzése során, a kobicisztát-csoportban mind a 21, virológiai választ nem mutató vizsgálati alanynál rendelkezésre álltak értékelhető genotípus-adatok a kiinduláskori és a kezelésre nem reagáló izolátum-párokról. A 21 beteg közül 3-nál emtricitabinnal kapcsolatos M184V szubsztitúciós rezisztencia alakult ki. Egyik vizsgálati alanynál sem alakult ki tenofovirrel kapcsolatos K65R vagy K70E szubsztitúciós rezisztencia vagy bármilyen proteázinhibitorral kapcsolatos szubsztitúció okozta elsődleges rezisztencia. A ritonavir-csoportban mind a 19, virológiai választ nem mutató vizsgálati alany esetében rendelkezésre álltak genotípusadatok. A 19 beteg közül 1-nél alakult ki emtricitabinnal kapcsolatos M184V szubsztitúciós rezisztencia tenofovir- vagy proteázinhibitorral kapcsolatos szubsztitúció okozta elsődleges rezisztencia nélkül.

Gyermekek és serdülők

Az atazanavirral vagy darunavirral együtt alkalmazott kobicisztát biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt elrendezésű, 2/3. fázisú vizsgálatban (GS-US-216-0128) értékelték 21 HIV-1-fertőzött, virológiailag szuppresszált, 12 évesnél idősebb, de 18. életévét be nem töltött gyermekgyógyászati betegnél, akiknél a kiindulási becsült kreatinin-clearance-érték ≥ 90 ml/perc volt. A betegek naponta egyszer 150 mg kobicisztátot kaptak naponta egyszer 300 mg atazanavirral (n = 14) vagy naponta egyszer 800 mg darunavirral (n = 7) együtt, melyeket mindkét esetben két NRTI-t tartalmazó háttérkezeléssel együtt adtak.

A betegek átlagéletkora 14 év volt (tartomány: 12-17); 62% férfi; 38% ázsiai, 33% fehér és 19% fekete volt. A kiinduláskor 21-ből 20 betegnél a HIV-1 RNS kevesebb mint 50 kópia/ml volt a plazmában, 1 betegnél pedig 50 kópia/ml volt a kiindulási érték.

A kobicisztáttal + atazanavirral kezelt betegek esetében az átlagos kiindulási CD4⁺-sejtszám 770 sejt/mm³ volt (tartomány: 486-1765) és a CD4⁺% 33% volt (tartomány: 23%-45%). A 48. héten a betegek 93%-a (14/13) érte el a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml értéket, és az átlagos változás a kiindulási CD4⁺-sejtszámhoz képest -60 sejt/mm³, a kiindulási CD4⁺%-hoz képest -0,03% volt. A kobicisztáttal + darunavirral kezelt betegek esetében az átlagos kiindulási CD4⁺-sejtszám 1117 sejt/mm³ volt (tartomány: 658-2416), az átlagos kiindulási CD4⁺% pedig 45% volt (tartomány: 28%-56%). A 48. héten a betegek 86%-a (7/6) érte el a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml értéket (1 beteg adata hiányzott), és az átlagos változás a kiindulási CD4⁺-sejtszámhoz képest -342 sejt/mm³, a kiindulási CD4⁺%-hoz képest -6% volt. Általánosságban 21-ből 3 betegnél volt indokolt rezisztencia-elemzés: 1 beteg nem mutatott rezisztenciát proteázal és reverz transzkriptázzal kapcsolatban, 2 beteg adatai pedig hiányoztak az elemzés során bekövetkezett hiba miatt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a kobicisztát vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően, a HIV-1-fertőzés kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

HIV-1-fertőzött vizsgálati alanyoknál a kobicisztát étkezés közben, szájon át történő beadása után, a kobicisztát esetében az adag beadása után 4 óra elteltével figyelték meg a csúcskoncentrációt a plazmában. HIV-1-fertőzött betegeknél (n = 68) a kobicisztát ismételt adagjainak alkalmazása után dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos C_{max}-érték (átlag ± SD) 1,2 ± 0,3 mikrogramm/ml, az átlagos AUC_{tau}-érték 10,9 ± 3,8 mikrogramm•óra/ml, illetve az átlagos C_{trough}-érték 0,07 ± 0,07 mikrogramm/ml volt.

Az étkezés hatását nem vizsgálták a Tybost esetében. Klinikai vizsgálatok során a kobicisztátot étkezés után, atazanavirral vagy darunavirral együtt alkalmazták, az e szerek alkalmazási előírásaiban foglaltaknak megfelelően. A Tybost-ot étkezés közben javasolt bevenni.

Eloszlás

A kobicisztát 97-98%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez, és a plazmában, illetve a vérben mérhető gyógyszerkoncentráció átlagos aránya 2 volt.

Biotranszformáció

A kobicisztát CYP3A- (nagyobb részben) és/vagy CYP2D6-mediált (kisebb részben) oxidáció útján metabolizálódik, és nem megy glükuronidáción keresztül. [¹⁴C]kobicisztát orális alkalmazását követően a plazmában keringő radioaktivitás 99%-át a változatlan formában lévő kobicisztát tette ki. A vizeletben és a székletben kis koncentrációkban figyelhetők meg metabolitok, és ezek nem járulnak hozzá a kobicisztát CYP3A-gátló aktivitásához.

Elimináció

Orális alkalmazás esetén a [¹⁴C]kobicisztát-dózis 86%-a a székletből, 8,2%-a a vizeletből volt kimutatható. A Tybost alkalmazása után a kobicisztát plazmában mérhető medián terminális felezési ideje körülbelül 3-4 óra.

Linearitás/nem linearitás

A kobicisztát-expozíció az 50-400 mg-os tartományban nem lineáris, és a dózisarányost meghaladó mértékű, ami összhangban van azzal, hogy a CYP3A gátlása a hatásmechanizmuson alapul.

Idősek

A kobicisztát farmakokinetikáját nem vizsgálták teljeskörűen idős (65 éves vagy idősebb) betegek esetében.

Nem

A kobicisztát esetében nem mutattak ki klinikailag releváns farmakokinetikai különbségeket a nemek tekintetében.

Etnikai csoport

A kobicisztát esetében nem mutattak ki klinikailag releváns farmakokinetikai különbségeket az etnikai hovatartozás tekintetében.

Gyermekek és serdülők

Egy kobicisztáttal felerősített hatású atazanavirt (n = 14) vagy darunavirt (n = 7) kapó, 12 évesnél idősebb, de 18. életévét be nem töltött betegek körében lefolytatott vizsgálatban (GS-US-216-0128), az atazanavir- és kobicisztát-expozíció (AUC_{tau} , C_{max} , és C_{trough}) magasabb volt (24-180%-al), mint a felnőtteknél; a növekedéseket azonban nem tekintették klinikailag szignifikánsnak, mivel a biztonságossági profilok hasonlóak voltak a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegeknél. A darunavir átlagos C_{trough} -értéke alacsonyabb (61%) volt a gyermekgyógyászati betegeknél a felnőttekhez képest, de ezt klinikailag nem tekintették szignifikánsnak az expozíció-válasz összefüggések alapján. A kobicisztát farmakokinetikáját 12 év alatti vagy 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekgyógyászati betegeknél nem vizsgálták.

Vesekárosodás

A kobicisztát farmakokinetikájának vizsgálatát HIV-1-gyel nem fertőzött, súlyos vesekárosodásban (30 ml/perc-nél alacsonyabb becsült kreatinin-clearance) szenvedő vizsgálati alanyok esetében végezték. A súlyos vesekárosodásban szenvedő, valamint az egészséges vizsgálati alanyok között nem figyeltek meg lényeges különbséget a kobicisztát farmakokinetikájában, ami összhangban van a kobicisztát alacsony renalis clearance-ével.

Májkárosodás

A kobicisztátot elsősorban a máj metabolizálja és választja ki. A kobicisztát farmakokinetikájának vizsgálatát HIV-1-gyel nem fertőzött, közepes fokú májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh B osztály) vizsgálati alanyok esetében végezték. A közepes fokú vesekárosodásban szenvedő, valamint az egészséges vizsgálati alanyok között nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a kobicisztát farmakokinetikájában. Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a kobicisztát dózisának módosítására. A súlyos májkárosodásnak (Child-Pugh C osztály) a kobicisztát farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Egyidejű hepatitis B- és/vagy hepatitis C-fertőzés

A kobicisztát farmakokinetikáját nem vizsgálták teljes körűen egyidejű hepatitis B- és/vagy hepatitis C-fertőzésben szenvedő vizsgálati alanyok esetében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, valamint reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Patkányoknál és nyulaknál elvégzett, fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatok során teratogén hatásokat nem

figyeltek meg. Patkányoknál jelentős toxicitást előidéző adag mellett elváltozások léptek fel a foetusok gerincoszlopának és sternumkezdeményeinek csontosodásában.

Nyulakkal végzett *ex vivo* és kutyákkal végzett *in vivo* vizsgálatok arra utalnak, hogy a kobicisztát kis mértékben képes megnyújtani a QT-intervallumot, illetve a PR-intervallum enyhe megnyúlását okozhatja, valamint az ajánlott 150 mg-os napi dózis mellett létrejövő humán expozíció legalább 10-szeresét meghaladó átlagos koncentrációk mellett csökkentheti a bal kamrafunkciót.

A kobicisztáttal patkányoknál végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálat fajspecifikus tumorképző hatást igazolt, amely az emberre nézve jelentéktelennek tekinthető. Egy egereknél végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálat nem mutatott karcinogén hatást.

A kobicisztát hatóanyag a környezetben tartósan megmarad.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Szilícium-dioxid
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát
Mikrokristályos cellulóz

Filmbevonat

Sunset yellow FCF alumíniumlakk (E110)
Makrogol 3350 (E1521)
Polivinil-alkohol (részlegesen hidrolizált) (E1203)
Talkum (E553B)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) műanyagból készült, polipropilén gyermekbiztos zárással ellátott, 30 db filmtablettát tartalmazó tartály, amely nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz.

Kiszerelés: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály vagy 3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. szeptember 19.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. július 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tybost 150 mg filmtabletta
kobicisztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg kobicisztátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF alumínium lakkot (E110) tartalmaz, további információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
90 filmtabletta (3 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/872/001 30 db filmtabletta
EU/1/13/872/002 90 filmtabletta (3 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tybost [csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [csak a külső csomagoláson]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}
SN: {szám}
NN: {szám}
[csak a külső csomagoláson]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tybost 150 mg filmtabletta kobicisztát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tybost és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tybost szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tybost-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tybost-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tybost és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tybost a kobicisztát nevű hatóanyagot tartalmazza.

A Tybost-ot a humán immundeficiencia vírus-1-fertőzés (HIV-1-fertőzés) kezelésére alkalmazzák. Ez a vírus okozza a szerzett immunhiányos tünetegyüttest (AIDS-et). HIV-1-fertőzött felnőtteknél, valamint olyan 12 éves vagy annál idősebb serdülőknél alkalmazzák, akiknek:

- testtömege legalább 35 kg (300 mg atazanavirral való együtt alkalmazás esetén), vagy
- testtömege legalább 40 kg (800 mg darunavirral való együtt alkalmazás esetén).

A Tybost **az atazanavir vagy a darunavir** (mindkettő úgynevezett proteázinhibitor) **hatásfokozójaként** viselkedik, vagyis növeli ezeknek a gyógyszereknek a hatását (lásd a betegtájékoztató 3. pontját).

A Tybost nem kezeli közvetlenül a HIV-fertőzést, hanem az atazanavir és darunavir vérszintjét növeli. Ezt úgy éri el, hogy lassítja az atazanavir és darunavir lebomlását, így ezek a gyógyszerek hosszabb ideig a szervezetben maradnak.

2. Tudnivalók a Tybost szedése előtt

Ne szedje a Tybost-ot

- **ha allergiás a kobicisztátra** vagy a gyógyszer (jelen betegtájékoztatójának 6. pontjában felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **Ha az alábbiak bármelyikét tartalmazó gyógyszereket szed:**
 - **alfuzozin**, ami prosztatamegnagyobbodás kezelésére szolgál,
 - **amiodaron, kinidin**, ami szabálytalan szívverés kezelésére szolgál,
 - **dabigatrán**, ami vérrögképződés megelőzésére és kezelésére szolgál,
 - **karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin**, ami görcsrohamok megelőzésére szolgál,

- **rifampicin**, ami tuberkulózis és egyéb fertőzések megelőzésére, illetve kezelésére szolgál,
- **dihidro-ergotamin, ergometrin, ergotamin**, ami migrénes fejfájás kezelésére szolgál,
- **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*) nevű gyógynövény, melyet depresszió és szorongás kezelésére alkalmaznak,
- **lovasztatin, szimvasztatin**, ami a vér koleszterinszintjének csökkentésére szolgál,
- **pimozid, lurazidon**, ami kóros gondolatok és érzések kezelésére szolgál,
- **szildenafil**, ami tüdőartériás magas vérnyomás – nehézlégzéssel járó tüdőbetegség – kezelésére szolgál,
- szájon át alkalmazott **midazolám, triazolám**, ami az elalvásban és/vagy a szorongás enyhítésében segít.

→ Ha ezek bármelyike vonatkozik Önre, ne szedje a Tybost-ot és azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tybost szedése alatt kezelőorvosa felügyelete alatt kell maradnia.

A gyógyszer szedése alatt **továbbra is átadhatja a HIV-et**, bár a kockázatot egy hatásos retrovírus-ellenes kezelés csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedéseket kell tennie annak érdekében, hogy elkerülje más személyek megfertőzését. Ez a gyógyszer nem kezeli közvetlenül a HIV-fertőzést. Továbbra is jelentkezhetnek Önnél a HIV-fertőzéssel összefüggő fertőzések, illetve más betegségek. Rendszeres kapcsolatban kell állnia kezelőorvosával.

A Tybost szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- **ha egyéb proteázinhibitort szed.** A Tybost-ot atazanavirral vagy darunavirral kell szedni, nem alkalmazható egyéb hatásmövelést igénylő vírusellenes gyógyszerrel.
- **Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Önnek vesebetegsége van, vagy volt, vagy ha a vizsgálatok veseproblémát jeleztek Önnél.** Kezelőorvosa gondosan mérlegelni fogja, hogy kezelje-e Önt Tybost-tal vagy sem.
- **Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Önnek súlyos májbetegsége van, vagy volt, vagy ha a vizsgálatok májproblémát jeleztek Önnél.** Kezelőorvosa gondosan mérlegelni fogja, hogy kezelje-e Önt Tybost-tal vagy sem.

→ Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, a Tybost szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 12 év alatti vagy 35 kg-nál (vagy 40 kg-nál) kisebb testtömegű **gyermeknek** (ahogy az a betegtájékoztató 3. pontjában szerepel). A Tybost 12 év alatti, illetve 35 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél való alkalmazását még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Tybost

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Tybost kölcsönhatásba léphet más anyagokkal. Ennek következtében a Tybost vagy más gyógyszerek mennyisége a vérben megváltozhat. Ez meggátolhatja a gyógyszerek megfelelő működését, vagy súlyosbíthatja a mellékhatásokat. Egyes esetekben szükséges lehet arra, hogy kezelőorvosa módosítsa az adagot vagy ellenőrizze a gyógyszer szintjét a vérben.

Vannak gyógyszerek, amelyeket soha nem szedhet Tybost-tal együtt.

Ezek felsorolását lásd a „Ne szedje a Tybost-ot – Ha az alábbiak bármelyikét tartalmazó gyógyszereket szed” című résznél.

HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek:

A Tybost nem szedhető együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek az alábbiakat tartalmazzák:

- **ritonavir**
- **kobicisztát**

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbiakat szedi:

- **egyéb proteázinhibitor**
- **efavirenz**
- **etravirin**
- **nevirapin**
- **maravirok**

→ **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló e gyógyszerek bármelyikét szedi.**

Egyéb gyógyszerfajták:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol és flukonazol**, gombás fertőzések kezelésére szolgáló szerek,
 - **klaritromicin és rifabutin**, bakteriális fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére szolgáló gyógyszerek,
 - **dazatinib, nilotinib, vinblasztin és vinkrisztin**, rákos megbetegedés kezelésére szolgáló gyógyszerek,
 - **kortikoszteroidok**, ideértve a **betametazont, a budezonidot, a flutikazont, a mometazont, a prednizont és a triamcinolont is**. Ezeket a gyógyszereket allergia, asztma, gyulladásoos bélbetegségek, a szemek, ízületek és izmok gyulladásoos állapotai, valamint egyéb gyulladásoos betegségek kezelésére alkalmazzák. Ha más kezelésre nem lehet áttérni, a készítményt csak akkor használhatja, ha kezelőorvosa értékelte az Ön állapotát, és a kezelés alatt folyamatosan figyelemmel kíséri a kortikoszteroidok által okozott mellékhatások esetleges kialakulását,
 - **metformin**, 2-es típusú cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszer,
 - **szájon át szedett vagy beültetett hormonális fogamzásgátlók**, melyek a terhesség megelőzésére szolgálnak
 - **amlodipin, digoxin, diltiazem, dizopiramid, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nikardipin, nifedipin, propafenon, timolol és verapamil**, szívproblémák kezelésére szolgáló gyógyszerek,
 - **bozentán**, a tüdőartériás magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszer,
 - **apixabán, edoxabán, rivaroxabán és warfarin**, vérrögképződés megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyszerek,
 - **szalmeterol**, asztma kezelésére szolgáló gyógyszer,
 - **atorvasztatin, fluvasztatin, pitavasztatin, pravasztatin és rozuvasztatin**, a koleszterinszint csökkentésére szolgáló gyógyszerek,
 - **szildenafilfil és vardenafil**, a merevedési zavar kezelésére szolgáló gyógyszerek, valamint **tadalafil**, a merevedési zavar és a tüdőartériás magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszer,
 - **trazodon**, depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer,
 - **ciklosporin, szirolimusz és takrolimusz**, szervátültetés után a szervezet immunválaszának szabályozására szolgáló gyógyszerek,
 - **buspiron, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepám, perfenazin, riszperidon, tioridazin, zolpidem**, idegrendszeri zavarok kezelésére szolgáló gyógyszerek,
 - **kolchicin**, a köszvény kezelésére szolgáló gyógyszer.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti gyógyszerek bármelyikét szedi.**

→ **Tájékoztassa orvosát, amennyiben ezen gyógyszerek bármelyikét szedi.** Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosát értesítené.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy ha gyermeket szeretne.** Terhes nők nem szedhetik együtt a Tybost-ot atazanavirral vagy darunavirral. A terhesség során csökkenhet ezeknek a gyógyszereknek a mennyisége az Ön vérében, és ez megakadályozhatja a gyógyszerek hatékony működését.
- **Ne szoptasson a Tybost-kezelés ideje alatt.** Ezt azért szükséges betartani, mert ennek a gyógyszernek egyes hatóanyagai átjutnak az emberi anyatejbe. Ha Ön HIV-fertőzésben szenvedő nő, javasolt, hogy ne szoptasson, mert ezzel elkerüli, hogy az anyatejen keresztül megfertőzze kisbabáját a vírussal.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Néhány beteg szédülésről számolt be, amikor a Tybost-ot atazanavirral vagy darunavirral szedte. Ha a Tybost szedése közben ez érinti Önt, akkor ne vezessen gépjárművet, valamint ne használjon semmilyen szerszámot, és ne kezeljen semmilyen gépet.

A Tybost sunset yellow FCF alumíniumlakkot (E110) tartalmaz

Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben allergiás a sunset yellow FCF alumíniumlakkra (E110). A Tybost sunset yellow FCF alumíniumlakkot tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Tybost-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja felnőttek részére:

- **Naponta 1 tableta szájon át, étkezés közben.** A tablettát nem szabad összerágni, összetörni vagy kettévágni.
- **A Tybost-ot atazanavirral (300 mg) vagy darunavirral (800 mg) kell szedni.**

A készítmény ajánlott adagja 12 évesnél idősebb, de 18. életévét be nem töltött serdülők részére:

- **Naponta egy tableta szájon át, étkezés közben.** Ne rágja össze, ne törje össze, valamint ne vágja szét a tablettát.
- **A Tybost atazanavirral (300 mg) együtt történő alkalmazása esetén a serdülő testsúlyának legalább 35 kg-nak kell lennie.**
- **A Tybost darunavirral (800 mg) együtt történő alkalmazása esetén a serdülő testsúlyának legalább 40 kg-nak kell lennie.**

Mindig a kezelőorvosa által javasolt adagot vegye be. Így biztosítható gyógyszerének teljes hatékonysága, illetve csökkenthető a kezeléssel szembeni rezisztencia kialakulásának veszélye. Az adagot csak kezelőorvosa utasítására változtassa meg.

Ha az előírtnál több Tybost-ot vett be

Amennyiben véletlenül a javasolt adagnál nagyobb mennyiségű Tybost-ot vett be, akkor fokozott a mellékhatások előfordulásának veszélye a gyógyszer szedése alatt (lásd a jelen betegájékoztató 4. pontját).

Azonnal forduljon tanácsért kezelőorvosához, vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Tybost-ot

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Tybost-adagot sem.

Ha mégis kihagy egy adagot, és ezt

- a Tybost szokásos bevételi időpontjához képest **12 órán belül észleli**, a lehető leghamarabb be kell vennie a tablettát. A tablettát mindig étkezés közben vegye be. Ezt követően, a következő atazanavirral vagy darunavirral együtt alkalmazott adagot a szokásos rend szerint vegye be.
- a Tybost szokásos bevételi időpontjához képest **12 óra vagy annál több idő múlva észleli**, ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben, étkezés közben vegye be a következő adagot.

Ne hagyja abba a Tybost szedését

Ne hagyja abba a Tybost szedését anélkül, hogy megbeszélne ezt kezelőorvosával. A Tybost, illetve az atazanavir vagy darunavir szedésének abbahagyása csökkentheti a kezelőorvosa által felírt későbbi kezelések sikerességét.

Mindig legyen elegendő Tybost Önnél, hogy ne fogyjon ki belőle. Ha a Tybost-készlete kifogyóban van, szerezzen be újabb készletet kezelőorvosától vagy gyógyszerésztől.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A HIV-fertőzés kezelése során nem mindig lehetséges annak megállapítása, hogy egyes nemkívánatos hatások kialakulásáért a Tybost, az azonos időszakban együtt szedett más gyógyszerek vagy a HIV-fertőzés maga a felelős. A Tybost atazanavirral együtt történő alkalmazása során az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő.

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- hányinger
- a bőr és/vagy a szemek sárgasága

Gyakori mellékhatások

(10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- magas vércukorszint (*hiperglikémia*)
- fokozott étvágy, ízérzés zavara, szájszárazság
- fejfájás, szédülés
- hányás, hasmenés, hasfájás, emésztéssel kapcsolatos problémák, amelyek az étkezések után jelentkező fájdalmat eredményeznek (*diszpepszia*), puffadás, bélgázképződés (*flatulencia*),
- a vér emelkedett bilirubinszintje (*hiperbilirubinémia*)
- kiütések
- alvási nehézségek, rendellenes álmok, álmoság, fáradtság (kimerültség)

Nem gyakori mellékhatások

(100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vér a vizeletben (*hematuria*)
- fehérje a vizeletben (*proteinuria*)
- lehangoltságérzés

- viszketés
- izomfájdalom, gyengeség
- vesekövek
- láz
- alvászavar

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

Az atazanavir vagy darunavir mellékhatásairól további tájékoztatásért olvassa el ezeknek a gyógyszereknek a betegtájékoztatóját.

5. Hogyan kell a Tybost-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tybost?

A készítmény hatóanyaga a kobicisztát. 150 mg kobicisztátot tartalmaz filmtablettánként.

Egyéb összetevők

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz, szilícium-dioxid.

Filmbevonat

Sunset yellow FCF alumíniumlakk (E110), makrogol 3350 (E1521), polivinil-alkohol (részlegesen hidrolizált) (E1203), talkum (E553B), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172) (lásd jelen betegtájékoztató, 2. pont).

Milyen a Tybost külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tybost filmtabletta narancssárga, kerek, mindkét oldalán domború tablettát, egyik oldalán „GSI” mélynyomású jelöléssel, másik oldala sima.

A Tybost filmtabletta 30 db tablettát tartalmazó tartályban kapható (nedvességmegkötő szilikagél tasakkal vagy dobozkával, melyet a tabletták védelme érdekében a tartályban kell tartani). A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozkában van, lenyelni nem szabad.

Az alábbi kiszerezések kaphatók: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály vagy 90 filmtablettát tartalmazó (3 db, egyenként 30 filmtablettát tartalmazó tartály) külső dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a kobicisztátra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(eke)t (PSUR-(oka)t) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

E jelentéstételi időszak alatt *Momper és mtsai* egy cikket jelentettek meg (Pharmacokinetics of Atazanavir Boosted with Cobicistat During Pregnancy and Postpartum, IDSA 2019 {Momper 2019}), amely leírja az IMPAACT P1026s vizsgálatból származó eredményeket. Ebben a vizsgálatban a közölt farmakokinetikai adatok alacsonyabb kobicisztát- (COBI) és atazanavir- (ATV) expozíciókat mutattak, amikor a kobicisztátot (COBI) hatásfokozóként alkalmazták atazanavirral együtt terhesség során, különösen a második és a harmadik trimeszterben, a szülés utáni időszakokkal összehasonlítva. Ez az eredmény összhangban volt a korábbi vizsgálatokkal, amelyek az elvitegravir (EVG) és a darunavir (DRV) alacsonyabb expozícióit mutatták azután, hogy kobicisztáttal (COBI) mint hatásfokozóval együtt alkalmazták azokat terhesség során {Best 2017, Momper 2018}.

A kobicisztát adatlapját korábban módosították, és belefoglalták azt a megállapítást, hogy a kobicisztát alacsonyabb expozícióiról számoltak be terhesség során, és hogy a vírusterhelést szorosan ellenőrizni kell terhes nőknél (erről a kobicisztát egy korábbi időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésében számoltak be [2017. augusztus 27.–2018. augusztus 26.]). Ebből következően a forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatot nyújtott be a kobicisztát alkalmazási előírásának és betegtájékoztatójának módosítására, amelyet kisebb módosításokkal jóváhagytak.

Megjegyzendő, hogy a Tybost kísérőiratainak módosítására vonatkozó ezen javaslat összhangban van a darunavir és a kobicisztát terhesség során történő alkalmazására vonatkozóan korábban jóváhagyott, a terhességre vonatkozó módosítással (EMA/H/C/002572/WS1401/0044-es eljárás), és az EVOTAZ (atazanavir/kobicisztát) kísérőiratainak a terhességre vonatkozó, nemrégiben jóváhagyott módosításával (EMA/H/C/003904/II/0030-as eljárás).

Ezért, ahogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta, a kobicisztátot tartalmazó gyógyszerek alkalmazási előírása és betegtájékoztatója módosul, és kiegészül azzal a figyelmeztetéssel, hogy ne kezdjenek atazanavir/kobicisztát kezelést terhesség alatt, és azoknál a nőknél, akik teherbe esnek az atazanavirral/kobicisztáttal végzett terápia alatt, váltsanak alternatív kezelésre. Ebből következően azt a jelenlegi ajánlást, mely szerint a kobicisztát és az atazanavir csak akkor alkalmazandó terhesség során, ha az esetleges előnyök igazolják a magzat és az anya felé fennálló esetleges kockázatot, törölni kell.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A kobicisztátra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a kobicisztát hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.