

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tybost 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kobicistátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 59 mikrogramov farbiva hlinitého lak žlti oranžovej (FCF) (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oranžová, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta s priemerom 10,3 mm, ktorá má na jednej strane vtlačené „GSI“ a na druhej strane je hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tybost je indikovaný ako farmakokinetický posilňovač účinkov atazanaviru 300 mg podávaného jedenkrát denne alebo darunaviru 800 mg podávaného jedenkrát denne ako súčasť antiretrovírusovej kombinovanej liečby u dospelých a dospelých vo veku od 12 rokov infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1):

- s telesnou hmotnosťou aspoň 35 kg so súbežne podávaným atazanavirom, alebo
- s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg so súbežne podávaným darunavirom.

Pozri časti 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí zahájiť lekár so skúsenosťami s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Tybost sa používa v kombinácii s atazanavirom alebo darunavirom, preto si treba pozrieť súhrny charakteristických vlastností lieku pre atazanavir alebo darunavir.

Tybost sa musí podávať perorálne, jedenkrát denne s jedlom.

Dávky Tybostu a súbežne podávaného inhibítora proteázy, atazanaviru alebo darunaviru, sú uvedené v tabuľkách 1 a 2.

Tabuľka 1: Režimy dávkovania u dospelých

Dávka Tybostu	Dávka inhibítora proteázy HIV-1
150 mg jedenkrát denne	atazanavir 300 mg jedenkrát denne
	darunavir 800 mg jedenkrát denne

Tabuľka 2: Režimy dávkovania u dospievajúcich vo veku od 12 rokov, s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg

Telesná hmotnosť (kg)	Dávka Tybostu	Dávka inhibítora proteázy HIV-1
≥ 40	150 mg jedenkrát denne	atazanavir 300 mg jedenkrát denne darunavir 800 mg jedenkrát denne
35 až < 40	150 mg jedenkrát denne	atazanavir 300 mg jedenkrát denne

Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Tybostu do 12 hodín od zvyčajného času užívania, má ju užiť s jedlom čo najskôr a ďalej pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme v kombinácii s atazanavirom alebo darunavirom. Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Tybostu o viac ako 12 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie sú dostupné údaje na odporúčanie dávky u pacientov starších ako 65 rokov (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, vrátane pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, sa nevyžaduje žiadna úprava dávky kobicistátu. Kobicistát sa neskúmal u pacientov podstupujúcich dialýzu, a preto nemožno poskytnúť žiadne odporúčanie u týchto pacientov.

U kobicistátu bolo preukázané zníženie odhadovaného klírensu kreatinínu z dôvodu inhibície tubulárnej sekrécie kreatinínu. Liečba kobicistátom sa nemá začať u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 70 ml/min, ak niektorý zo súbežne podávaných liekov (napríklad emtricitabín, lamivudín, tenofovir-dizoproxil alebo adefovir) vyžaduje úpravu dávky na základe klírensu kreatinínu. Pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou (Child-Pugh triedy A) alebo stredne ťažkou (Child-Pugh triedy B) poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky kobicistátu. Kobicistát sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy C). Preto sa Tybost neodporúča používať u týchto pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kobicistátu súbežne podávaného s atazanavirom u detí vo veku od 0 do menej ako 12 rokov, alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg neboli stanovené. Bezpečnosť a účinnosť kobicistátu súbežne podávaného s darunavirom u detí vo veku od 0 do menej ako 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Gravidita

Liečba kobicistátom a atazanavirom alebo darunavirom počas gravidity má za následok nižšiu expozíciu atazanaviru alebo darunaviru. Preto sa liečba kobicistátom a atazanavirom alebo darunavirom nemá začať počas gravidity a ženy, ktoré otehotnejú počas liečby kobicistátom a atazanavirom alebo darunavirom, majú prejsť na alternatívny režim (pozri časti 4.4 a 4.6). Ako alternatívny režim možno zvážiť liečbu darunavirom/ritonavírom.

Spôsob podávania

Tybost sa má užívať perorálne, jedenkrát denne s jedlom (pozri časť 5.2). Filmom obalená tableta sa nemá rozhrýť ani rozdrviť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s liekmi, ktorých klírens je silne závislý od CYP3A a ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie súvisia so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi nežiaducimi účinkami, je kontraindikované. Preto sa Tybost nemá podávať súbežne s liekmi, ktoré sú zahrnuté v nasledujúcom zozname, ktorý ale nie je obmedzený len na vymenované lieky (pozri časti 4.4 a 4.5):

- antagonisty alfa-1-adrenoreceptorov: alfuzosín
- antiarytmiká: amiodarón, chinidín
- ergotamínové deriváty: dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín
- inhibítory HMG Co-A reduktázy: lovastatín, simvastatín
- neuroleptiká/antipsychotiká: pimozyd, lurasidón
- inhibítory PDE-5: sildenafil na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie
- sedatíva/hypnotiká: perorálne podávaný midazolam, triazolam

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú silnými induktormi CYP3A z dôvodu možnosti straty terapeutického účinku, je kontraindikované. Preto sa Tybost nemá podávať súbežne s liekmi, ktoré sú zahrnuté v nasledujúcom zozname, ktorý ale nie je obmedzený len na vymenované lieky (pozri časti 4.4 a 4.5):

- antikonvulzíva: karbamazepín, fenobarbitál, fenytoín
- antimykobakteriálne látky: rifampicín
- rastlinné prípravky: ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Súbežné podávanie s dabigatran-etexilátom, substrátom P glykoproteínu (P-gp), je kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežné podávanie s inými liekmi

Kobicistát je silným inhibítorom mechanizmu účinku enzýmu CYP3A a substrátom enzýmu CYP3A.

Pri súbežnom podávaní s kobicistátom sa pozorujú zvýšené plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú metabolizované prostredníctvom enzýmu CYP3A (vrátane atazanaviru a darunaviru). Vyššie plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov môžu spôsobiť zvýšené alebo dlhšie trvajúce terapeutické účinky alebo nežiaduce reakcie. V prípade liekov metabolizovaných prostredníctvom enzýmu CYP3A môžu tieto vyššie plazmatické koncentrácie viesť k závažným a/alebo život ohrozujúcim nežiaducim účinkom (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie kobicistátu s liekmi, ktoré indukujú enzým CYP3A, je kontraindikované alebo sa neodporúča (pozri časti 4.3 a 4.5), pretože zníženie plazmatických koncentrácií kobicistátu môže viesť k plazmatickým koncentráciám nedostatočným na dosiahnutie adekvátneho posilnenia farmakologických vlastností atazanaviru alebo darunaviru.

Súbežné podávanie kobicistátu s liekmi, ktoré inhibujú enzým CYP3A, môže znížiť klírens kobicistátu, a viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií kobicistátu (pozri časť 4.5).

Kobicistát je slabým inhibítorom enzýmu CYP2D6 a je v malom rozsahu metabolizovaný prostredníctvom enzýmu CYP2D6. Súbežné podávanie s kobicistátom môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú metabolizované prostredníctvom enzýmu CYP2D6 (pozri časti 4.3 a 4.5).

Kobicistát inhibuje transportéry P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3. Súbežné podávanie kobicistátu pacientom užívajúcim lieky, ktoré sú substrátmi týchto transportérov, môže spôsobiť zvýšené plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov (pozri časť 4.5).

Kobicistát, na rozdiel od ritonaviru, nie je induktorom enzýmov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 alebo UGT1A1. Pri zmene liečby posilňovačom farmakologických vlastností z ritonaviru na kobicistát je počas prvých dvoch týždňov liečby kobicistátom potrebná zvýšená opatrnosť, najmä ak boli dávky niektorých zo súbežne podávaných liekov titrované alebo upravené počas používania ritonaviru ako posilňovača farmakologických vlastností (pozri časť 4.5).

Požiadavky na antikoncepciu

Po súbežnom podávaní drospirenonu/etinylestradiolu s darunavirom/kobicistátom sa znižujú plazmatické koncentrácie etinylestradiolu. Keď sa s darunavirom/kobicistátom súbežne podávajú antikoncepčné prostriedky na báze estrogénu, odporúča sa používanie alternatívnych alebo dodatočných antikoncepčných opatrení.

Po podávaní drospirenonu/etinylestradiolu s atazanavirom/kobicistátom alebo s darunavirom/kobicistátom sa zvyšujú plazmatické koncentrácie drospirenonu. Keď sa drospirenon/etinylestradiol podáva súbežne s atazanavirom/kobicistátom alebo s darunavirom/kobicistátom, odporúča sa klinické monitorovanie kvôli možnosti vzniku hyperkaliémie.

K dispozícii nie sú údaje, na základe ktorých by sa mohli stanoviť odporúčania na používanie atazanaviru/kobicistátu alebo darunaviru/kobicistátu s inou perorálnou antikoncepciou. Majú sa zvážiť alternatívne formy antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie Tybostu a antiretrovirových liekov

Tybost sa musí podávať súbežne buď s atazanavirom 300 mg podávaným jedenkrát denne, alebo s darunavirom 800 mg podávaným jedenkrát denne (pozri časť 4.2). Bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené pre používanie kobicistátu s atazanavirom ani s darunavirom pri použití v akomkoľvek inom režime dávkovania. Údaje o antivírusovej účinnosti z randomizovaných kontrolovaných štúdií sú k dispozícii pre atazanavir posilnený kobicistátom, nie však pre darunavir posilnený kobicistátom (pozri časti 5.1 a 5.2).

Tybost sa nesmie používať ako farmakokinetický posilňovač účinkov žiadneho iného inhibítora proteázy HIV-1 ani žiadneho iného antiretrovirového lieku vyžadujúceho posilnenie účinkov, pretože neboli stanovené odporúčania pre dávkovanie pre takéto súbežné podávanie a môže to mať za následok nedostatočnú plazmatickú hladinu antiretrovirového lieku (antiretrovirových liekov) vedúcu k strate terapeutického účinku a vzniku rezistencie (pozri časť 4.2).

Kobicistát, súbežne podávaný s atazanavirom alebo darunavirom, sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovirovou látkou vyžadujúcou posilnenie farmakologických vlastností prostredníctvom súbežného podávania s inhibítorom CYP3A4 na dosiahnutie požadovaných terapeutických plazmatických koncentrácií (t. j. iný inhibítor proteázy). Odporúčané dávkovania pre takéto kombinácie neboli stanovené a súbežné podávanie môže spôsobiť znížené plazmatické koncentrácie atazanaviru, darunaviru a/alebo iných antiretrovirových látok vyžadujúcich posilnenie farmakologických vlastností vedúce k strate antivírusovej aktivity a vzniku rezistencie.

Tybost sa nemá používať v kombinácii s inými liekmi obsahujúcimi kobicistát alebo s ritonavikom z dôvodu podobných účinkov kobicistátu a ritonaviru na enzým CYP3A.

Účinky na odhadovaný klírens kreatinínu

Pre kobicistát bolo preukázané zníženie odhadovaného klírnsu kreatinínu z dôvodu inhibície tubulárnej sekrécie kreatinínu. Tento účinok na sérový kreatinín vedúci k zníženiu odhadovaného klírnsu kreatinínu sa má zohľadniť pri podávaní kobicistátu pacientom, u ktorých sa odhadovaný klírens kreatinínu používa na stanovenie parametrov ich klinickej liečby vrátane úpravy dávok súbežne podávaných liekov.

Liečba Tybostom nemá začať u pacientov s klírnsom kreatinínu nižším ako 70 ml/min, ak jeden alebo viacero súbežne podávaných liekov vyžaduje úpravu dávky na základe klírnsu kreatinínu (napr. emtricitabín, lamivudín, tenofovir-dizoproxil alebo adefovir). Pozri časti 4.2 a 4.8.

V súčasnosti nie sú k dispozícii dostatočné údaje na určenie toho, či je súbežné podávanie tenofovir-dizoproxil a kobicistátu spojené s väčším rizikom renálnych nežiaducich reakcií v porovnaní s režimami, ktoré obsahujú tenofovir-dizoproxil bez kobicistátu.

Ochorenie pečene

Kobicistát sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy C). Preto sa Tybost neodporúča používať u týchto pacientov (pozri časti 4.2 a 5.2).

Gravidita

Je potvrdené, že liečba kobicistátom a atazanavirom alebo darunavirom počas druhého a tretieho trimestra gravidity vedie k zníženiu expozície atazanaviru alebo darunaviru v porovnaní so stavom po pôrode. Hladiny kobicistátu sa znižujú a nemusia poskytovať dostatočné zosilnenie. Značné zníženie expozície atazanaviru alebo darunaviru môže viesť k virologickému zlyhaniu a zvýšenému riziku prenosu infekcie HIV z matky na dieťa. Preto sa liečba kobicistátom a atazanavirom alebo darunavirom nemá začať počas gravidity a ženy, ktoré otehotnejú počas liečby kobicistátom a atazanavirom alebo darunavirom, majú prejsť na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.6). Ako alternatívny režim možno zvážiť liečbu darunavirom s nižšou dávkou ritonaviru.

Pomocné látky

Tybost obsahuje žlté azofarbivo SY (FCF) (E110), ktoré môže spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kobicistát je silným inhibítorom mechanizmu účinku enzýmu CYP3A a substrátom enzýmu CYP3A. Pri súbežnom podávaní s kobicistátom sa pozorujú zvýšené plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú metabolizované prostredníctvom enzýmu CYP3A (vrátane atazanaviru a darunaviru).

Kobicistát je slabým inhibítorom enzýmu CYP2D6 a je v malom rozsahu metabolizovaný prostredníctvom enzýmu CYP2D6. Súbežné podávanie s kobicistátom môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú metabolizované prostredníctvom enzýmu CYP2D6 (pozri časti 4.3 a 4.4).

Kobicistát inhibuje transportéry P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3. Súbežné podávanie Tybostu s liekmi, ktoré sú substrátmi týchto transportérov, môže spôsobiť zvýšené plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov (pozri časť 4.4).

U kobicistátu sa neočakáva inhibícia enzýmov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani CYP2C19.

U kobicistátu sa neočakáva indukcia enzýmov CYP3A4 ani P-gp (MDR1).

Kobicistát, na rozdiel od ritonaviru, nie je induktorom enzýmov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 alebo UGT1A1. Pri zmene liečby posilňovačom farmakologických vlastností z ritonaviru na kobicistát je počas prvých dvoch týždňov liečby Tybostom potrebná zvýšená opatrnosť, najmä ak boli dávky niektorých zo súbežne podávaných liekov titrované alebo upravené počas používania ritonaviru ako posilňovača farmakologických vlastností (pozri časť 4.4).

Súbežné používanie je kontraindikované

Lieky, ktoré sú rozsiahlo metabolizované prostredníctvom enzýmu CYP3A a ktoré majú vysoký metabolizmus prvého prechodu, sa zdajú byť najcitlivejšie na veľké zvýšenia expozície pri súbežnom podávaní s kobicistátom. Súbežné podávanie kobicistátu s liekmi, ako sú napríklad dihydroergotamín, ergotamín, ergometrín, perorálne podávaný midazolam, triazolam, amiodaron, chinidín, pimozid, lurasidón, alfuzosín, simvastatín, lovastatín a sildenafil, ktorých klírens je vo vysokej miere závislý od

enzýmu CYP3A a pre ktoré sú zvýšené plazmatické koncentrácie spojené so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi nežiaducimi účinkami, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie kobicistátu s niektorými liekmi, ktoré sú silnými induktormi enzýmu CYP3A (ako je napríklad ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rifampicín, karbamazepín, fenobarbitál a fenytoín), môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií kobicistátu a následne posilňovaného atazanaviru alebo darunaviru, čo môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a viesť k vzniku rezistencie (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie sa neodporúča

Súbežné podávanie kobicistátu s liekmi, ktoré sú miernymi až slabými induktormi enzýmu CYP3A, môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií kobicistátu a následne posilňovaného atazanaviru alebo darunaviru, čo môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a viesť k vzniku rezistencie. Príklady zahŕňajú, okrem iných, etravirín, efavirenz, nevirapín a bosentan (pozri tabuľku 3).

Súbežné podávanie kobicistátu s liekmi, ktoré inhibujú enzým CYP3A, môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií kobicistátu. Príklady zahŕňajú, okrem iných, itakonazol, ketokonazol a vorikonazol (pozri tabuľku 3).

Kobicistát, súbežne podávaný s atazanavirom alebo darunavirom, sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou vyžadujúcou posilnenie farmakologických vlastností prostredníctvom súbežného podávania s inhibítorom CYP3A4 na dosiahnutie požadovaných terapeutických plazmatických koncentrácií (t. j. iný inhibítor proteázy). Odporúčané dávkovania pre takéto kombinácie neboli stanovené a súbežné podávanie môže spôsobiť znížené plazmatické koncentrácie atazanaviru, darunaviru a/alebo iných antiretrovírusových látok vyžadujúcich posilnenie farmakologických vlastností vedúce k strate antivírusovej aktivity a vzniku rezistencie.

Iné interakcie

Interakcie kobicistátu a možných súbežne podávaných liekov sú uvedené nižšie v tabuľke 3 (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“). Tieto interakcie sú založené buď na štúdiách liekových interakcií, alebo sú to predpokladané interakcie na základe očakávanej intenzity interakcie a potenciálu závažných a/alebo život ohrozujúcich nežiaducich účinkov alebo straty účinnosti.

Ďalšie liekové interakcie pri používaní Tybostu s atazanavirom alebo darunavirom nájdete v ich príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Tabuľka 3: Interakcie medzi kobicistátom a inými liekmi

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s kobicistátom 150 mg a atazanavirom alebo darunavirom
ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY		
Nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)		
tenofovir-dizoproxil ¹	Pri súbežnom podávaní tenofovir-dizoproxilu a kobicistátu sa očakáva zvýšenie plazmatickej koncentrácie tenofoviru. tenofovir: AUC: ↑ 23 % C _{max} : ↑ 55 %	Toto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky relevantné a nevyžaduje úpravu dávky tenofovir-dizoproxilu.

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s kobicistátom 150 mg a atazanavirom alebo darunavirom
Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)		
efavirenz (600 mg jednorazová dávka)	Pri súbežnom podávaní efavirenz ^u a kobicistátu sa očakáva zníženie plazmatických koncentrácií kobicistátu. efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 13 % C _{min} : ND	Plazmatické koncentrácie atazanaviru alebo darunaviru sa môžu znížiť ako následok zníženia plazmatických koncentrácií kobicistátu, čo môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a vznik rezistencie. Súbežné podávanie sa neodporúča (pozri časť 4.4).
etravirín	Interakcia sa neštudovala. Pri súbežnom podávaní etravirínu a kobicistátu sa očakáva zníženie plazmatických koncentrácií kobicistátu.	Plazmatické koncentrácie atazanaviru alebo darunaviru sa môžu znížiť ako následok zníženia plazmatických koncentrácií kobicistátu, čo môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a vznik rezistencie. Súbežné podávanie sa neodporúča (pozri časť 4.4).
nevirapín	Interakcia sa neštudovala. Pri súbežnom podávaní nevirapínu a kobicistátu sa očakáva zníženie plazmatických koncentrácií kobicistátu. Plazmatické koncentrácie nevirapínu sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Plazmatické koncentrácie atazanaviru alebo darunaviru sa môžu znížiť ako následok zníženia plazmatických koncentrácií kobicistátu, čo môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a vznik rezistencie. Súbežné podávanie sa neodporúča (pozri časť 4.4).
rilpivirín	Interakcia sa neštudovala. Pri súbežnom podávaní rilpivirínu a kobicistátu sa očakáva zvýšenie plazmatickej koncentrácie rilpivirínu. Neočakáva sa, že by rilpivirín ovplyvňoval plazmatickú koncentráciu kobicistátu.	Pri súbežnom používaní atazanaviru/kobicistátu alebo darunaviru/kobicistátu s rilpivirínom nie je potrebná žiadna úprava dávky rilpivirínu.
Antagonisty CCR5		
maravirok	Interakcia sa neštudovala. Maravirok je substrátom enzýmu CYP3A a jeho plazmatická koncentrácia sa pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi enzýmu CYP3A zvyšuje.	Pri súbežnom podávaní maraviroku a Tybostu majú pacienti užívať maravirok 150 mg dvakrát denne. Ďalšie podrobnosti nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre maravirok.
ANTIINFEKTÍVA		
Antimykotiká		
ketokonazol	Interakcia sa neštudovala. Koncentrácie ketokonazolu a/alebo kobicistátu sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Pri podávaní ketokonazolu s Tybostom nemá maximálna denná dávka ketokonazolu prekročiť 200 mg denne. Pri súbežnom podávaní treba postupovať opatrne a odporúča sa klinické sledovanie.

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s kobicistátom 150 mg a atazanavirom alebo darunavirom
itrakonazol vorikonazol pozakonazol flukonazol	Koncentrácie itrakonazolu, flukonazolu a pozakonazolu sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť. Koncentrácie vorikonazolu sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť alebo znížiť.	Pri súbežnom podávaní s Tybostom sa odporúča klinické sledovanie. Pri podávaní s kobicistátom nemá maximálna denná dávka itrakonazolu prekročiť 200 mg denne. Vorikonazol sa nemá používať, pokiaľ sa jeho možný prínos nepovažuje za prevyšujúci možné riziká súvisiace s nepredvídateľným účinkom na plazmatické koncentrácie.
Antimykobakteriálne lieky		
rifabutin (150 mg každý druhý deň)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)	Súbežné podávanie rifabutínu, účinného induktora enzýmu CYP3A, môže výrazne znížiť plazmatické koncentrácie kobicistátu. kobicistát: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 66 % rifabutin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↑ 525 % C _{max} : ↑ 384 % C _{min} : ↑ 394 %	Súbežné podávanie kobicistátu a rifabutínu sa neodporúča. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúčaná dávka rifabutínu je 150 mg 3-krát týždenne v stanovené dni (napríklad v pondelok, stredu a piatok). Vyžaduje sa zvýšené sledovanie nežiaducich reakcií spojených s rifabutinom vrátane neutropénie a uveitídy z dôvodu očakávaného zvýšenia expozície desacetyl-rifabutínu. Ďalšie zníženie dávky rifabutínu sa neštudovalo. Treba pamätať na to, že dávka 150 mg dvakrát týždenne nemusí poskytovať optimálnu expozíciu rifabutínu a môže viesť k riziku vzniku rezistencie voči rifabutínu a zlyhaniu liečby.
Makrolidové antibiotiká		
klaritromycín	Interakcia sa neštudovala. Koncentrácie klaritromycínu sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Koncentrácie klaritromycínu sa môžu pri súbežnom podávaní kobicistátu zvýšiť. Pre súbežné podávanie s atazanavirom/kobicistátom sa majú zvážiť alternatívne antibiotiká. Odporúčania na dávkovanie si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku pre atazanavir. Pri súbežnom podávaní klaritromycínu s darunavirom/kobicistátom si pozrite odporúčania na dávkovanie v súhrne charakteristických vlastností lieku pre darunavir.
ANTINEOPLASTIKÁ		
dazatinib nilotinib vinblastín vinkristín	Interakcia sa neštudovala. Koncentrácie týchto liekov sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Koncentrácie týchto liekov sa môžu pri súbežnom podávaní s Tybostom zvýšiť, čo môže spôsobiť zvýšený výskyt nežiaducich účinkov zvyčajne spojených s týmito protirakovinovými liekmi.

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s kobicistátom 150 mg a atazanavirom alebo darunavirom
GLUKOKORTIKOIDY		
Všetky kortikosteroidy s výnimkou kožných prípravkov		
Kortikosteroidy, ktoré sa metabolizujú hlavne prostredníctvom CYP3A (vrátane betametazónu, budezonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu).	Interakcia sa neštudovala. Plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu byť pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšené, čo vedie k zníženiu sérových koncentrácií kortizolu.	Súbežné používanie kobicistátu a kortikosteroidov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A (napr. flutikazónpropionátu alebo iných inhalačných či nazálnych kortikosteroidov), môže zvýšiť riziko vzniku systémových účinkov kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie. Súbežné podávanie s kortikosteroidmi metabolizovanými prostredníctvom CYP3A sa neodporúča, ak potenciálny prínos pre pacienta neprevýši riziko. V prípade súbežného podávania s týmito kortikosteroidmi majú byť pacienti sledovaní z hľadiska systémových účinkov kortikosteroidov. Má sa zväžiť používanie iných kortikosteroidov, ktoré sú menej závislé od metabolizmu CYP3A, napr. beklometazón na intranazálne alebo inhalačné použitie, najmä pri dlhodobom používaní.
PERORÁLNE ANTIDIABETIKÁ		
metformín	Interakcia sa neštudovala. Kobicistát reverzibilne inhibuje MATE1 a koncentrácie metformínu sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	U pacientov užívajúcich Tybost sa odporúča dôkladné sledovanie pacienta a úprava dávky metformínu.
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ		
metadón	metadón: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky metadónu.
buprenorfín/naloxón	buprenorfín: AUC: ↑ 35 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66 % naloxón: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky kobicistátu.

Liek podľa terapeutick ^e oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s kobicistátom 150 mg a atazanavirom alebo darunavirom
PERORÁLNA ANTIKONCEPCIA		
drospirenón/etinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednorazová dávka)/darunavir (800 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)	drospirenón: AUC: ↑ 58 % C _{max} : ↔ C _{min} : nepočítané etinylestradiol: AUC: ↓ 30 % C _{max} : ↔ C _{min} : nepočítané	Po súbežnom podávaní drospirenónu/etinylestradiolu s darunavirom/kobicistátom sa znižujú plazmatické koncentrácie etinylestradiolu. Keď sa s darunavirom/kobicistátom súbežne podávajú antikoncepčné prostriedky na báze estrogénu, odporúča sa používanie alternatívnych alebo dodatočných antikoncepčných opatrení. Po súbežnom podávaní drospirenónu/etinylestradiolu s darunavirom/kobicistátom sa zvyšujú plazmatické koncentrácie drospirenónu. Keď sa drospirenón/etinylestradiol podáva súbežne s darunavirom/kobicistátom, odporúča sa klinické monitorovanie kvôli možnosti vzniku hyperkaliémie.
drospirenón/etinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednorazová dávka)/atazanavir (300 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)	drospirenón: AUC: ↑ 130 % C _{max} : ↔ C _{min} : nepočítané etinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : nepočítané	Po súbežnom podávaní drospirenónu/etinylestradiolu s atazanavirom/kobicistátom sa zvyšujú plazmatické koncentrácie drospirenónu. Keď sa drospirenón/etinylestradiol podáva súbežne s atazanavirom/kobicistátom, odporúča sa klinické monitorovanie kvôli možnosti vzniku hyperkaliémie.
norgestimát/etinylestradiol	Interakcia sa neštudovala. Súbežné podávanie s kobicistátom môže ovplyvniť koncentrácie norgestimátu.	Nie sú k dispozícii údaje na stanovenie odporúčaní ohľadne používania darunaviru/kobicistátu alebo atazanaviru/kobicistátu s inými perorálnymi kontraceptívami ako drospirenónom/etinylestradiolom. Majú sa zvážiť alternatívne formy antikoncepcie.
ANTIARYTMIKA		
dizopyramid flekainid systémový lidokaín mexiletín propafenón	Interakcia sa neštudovala. Koncentrácie týchto antiarytmík sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Počas súbežného podávania týchto antiarytmík s Tybostom treba postupovať opatrne a odporúča sa klinické sledovanie.
digoxín (0,5 mg jednorazová dávka)/kobicistát (150 mg viacnásobná dávka)	Plazmatické koncentrácie digoxínu sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť. digoxín: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 % C _{min} : ND	Maximálna koncentrácia digoxínu je pri súbežnom podávaní s Tybostom zvýšená. Spočiatku sa má predpísať najnižšia dávka digoxínu. Sérové koncentrácie digoxínu sa majú sledovať a údaje použiť na titráciu dávky digoxínu, aby sa dosiahli požadované klinické účinky.
ANTIHYPERTENZÍVA		
metoprolol timolol	Interakcia sa neštudovala. Koncentrácie beta-blokátorov sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Pri súbežnom podávaní týchto beta-blokátorov s Tybostom sa odporúča klinické sledovanie a môže byť potrebné zníženie dávky.

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s kobicistátom 150 mg a atazanavirom alebo darunavirom
amlodipín diltiazem felodipín nikardipín nifedipín verapamil	Interakcia sa neštudovala. Koncentrácie blokátorov vápnikových kanálov sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Pri súbežnom podávaní týchto liekov s Tybostom sa odporúča klinické sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
ANTAGONISTY ENDOTELÍNŮVÝCH RECEPTOROV		
bosentan	Interakcia sa neštudovala. Súbežné podávanie bosentanu s kobicistátom môže viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám kobicistátu.	Plazmatické koncentrácie atazanaviru alebo darunaviru sa môžu znížiť ako následok zníženia plazmatických koncentrácií kobicistátu, čo môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a vznik rezistencie. Súbežné podávanie sa neodporúča (pozri časť 4.4).
ANTIAGOAGULANCIA		
dabigatran	Interakcia sa neštudovala. Súbežné podávanie s liekom Tybost môže zvýšiť koncentrácie dabigatranu v plazme s podobnými účinkami, ako boli pozorované v prípade iných silných inhibítorov P-gp.	Súbežné podávanie kobicistátu a dabigatranu je kontraindikované.
apixaban rivaroxaban edoxaban	Interakcia sa neštudovala. Súbežné podávanie s kobicistátom môže viesť k zvýšeniu koncentrácie DOAC v plazme, čo môže viesť k zvýšenému riziku krvácania.	Súbežné podávanie apixabanu, rivaroxabanu alebo edoxabanu s liekom Tybost sa neodporúča.
warfarín	Interakcia sa neštudovala. Súbežné podávanie s kobicistátom môže ovplyvniť koncentrácie warfarínu.	Pri súbežnom podávaní s Tybostom sa odporúča sledovať medzinárodný normalizovaný pomer (INR).
ANTIKNVULZIVA		
karbamazepín (200 mg dvakrát denne)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)	Súbežné podávanie karbamazepínu, účinného induktora enzýmu CYP3A, môže výrazne znížiť plazmatické koncentrácie kobicistátu. kobicistát: AUC: ↓ 84 % C _{max} : ↓ 72 % C _{min} : ↓ 90 % karbamazepín: AUC: ↑ 43 % C _{max} : ↑ 40 % C _{min} : ↑ 51 % karbamazepín-10,11-epoxid: AUC: ↓ 35 % C _{max} : ↓ 27 % C _{min} : ↓ 41 %	Karbamazepín, účinný induktor enzýmu CYP3A, znižuje plazmatické koncentrácie kobicistátu a tiež atazanaviru alebo darunaviru, čo môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a vznik rezistencie. Súbežné podávanie kobicistátu s karbamazepínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Liek podľa terapeutick ^e oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s kobicistátom 150 mg a atazanavirom alebo darunavirom
INHALAČNÉ BETA-AGONISTY		
Salmeterol	Interakcia sa neštudovala. Súbežné podávanie salmeterolu s kobicistátom môže spôsobiť zvýšené plazmatické koncentrácie salmeterolu.	Zvýšené plazmatické koncentrácie salmeterolu sú spojené s možným výskytom závažných a/alebo život ohrozujúcich nežiaducich účinkov. Súbežné podávanie salmeterolu a Tybostu sa neodporúča (pozri časť 4.4).
INHIBÍTORE REDUKTÁZY HMG Co-A		
fluvastatín pitavastatín pravastatín	Interakcia sa neštudovala. Plazmatické koncentrácie inhibitorov reductázy HMG Co-A sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Pri súbežnom podávaní s atazanavirom/kobicistátom alebo darunavirom/kobicistátom sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií pitavastatínu, fluvastatínu alebo pravastatínu. Pri súbežnom podávaní kobicistátu a pitavastatínu treba postupovať opatrne. Ďalšie informácie o používaní v kombinácii s týmito liekmi nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre atazanavir alebo darunavir.
rosuvastatín (10 mg jednorazová dávka)/atazanavir (300 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)	rosuvastatín: AUC: ↑ 242 % C _{max} : ↑ 958 % C _{min} : nepočítané kobicistát: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Pri súbežnom podávaní s atazanavirom/kobicistátom sa zvyšujú plazmatické koncentrácie rosuvastatínu. Ak je nevyhnutné súbežné podávanie, neprekračujte dávku 10 mg rosuvastatínu denne a odporúča sa klinické bezpečnostné monitorovanie (napr. myopatie).
rosuvastatín (10 mg jednorazová dávka)/darunavir (800 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)	rosuvastatín: AUC: ↑ 93 % C _{max} : ↑ 277 % C _{min} : nepočítané kobicistát: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Pri súbežnom podávaní s darunavirom/kobicistátom sa zvyšujú plazmatické koncentrácie rosuvastatínu. Odporúča sa začať s najnižšou odporúčanou dávkou rosuvastatínu a titrovať ju na základe klinickej odpovede a stále monitorovať bezpečnosť (napr. myopatiu).
atorvastatín (10 mg jednorazová dávka)/atazanavir (300 mg)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)	atorvastatín: AUC: ↑ 822 % C _{max} : ↑ 1785 % C _{min} : nepočítané kobicistát: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Pri súbežnom podávaní s atazanavirom/kobicistátom sa zvyšujú plazmatické koncentrácie atorvastatínu. Súbežné podávanie sa neodporúča.

Liek podľa terapeutick ^e oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s kobicistátom 150 mg a atazanavirom alebo darunavirom
atorvastatín (10 mg jednorazová dávka)/darunavir (800 mg)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)	atorvastatín: AUC: ↑ 290 % C _{max} : ↑ 319 % C _{min} : nepočítané kobicistát: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Pri súbežnom podávaní s darunavirom/kobicistátom sa zvyšujú plazmatické koncentrácie atorvastatínu. Ak je nevyhnutné súbežné podávanie, odporúča sa začať s dávkou 10 mg atorvastatínu a titrovať ju na základe klinickej odpovede a stále monitorovať bezpečnosť (napr. myopatiu).
INHIBÍTORE FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
sildenafil tadalafil vardenafil	Interakcia sa neštudovala. Inhibítory PDE-5 sú primárne metabolizované prostredníctvom enzýmu CYP3A. Súbežné podávanie s kobicistátom môže spôsobiť zvýšené plazmatické koncentrácie sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu, čo môže viesť k vzniku nežiaducich reakcií spojených s inhibítorom PDE-5.	Súbežné podávanie Tybostu so sildenafilom na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie je kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri súbežnom podávaní Tybostu s tadalafilom na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie treba postupovať opatrne vrátane zváženia zníženia dávky. Na liečbu erektilnej dysfunkcie sa odporúča podávať súbežne s Tybostom jednorazovú dávku sildenafilu nepresahujúcu 25 mg v priebehu 48 hodín, jednorazovú dávku vardenafilu nepresahujúcu 2,5 mg v priebehu 72 hodín alebo jednorazovú dávku tadalafilu nepresahujúcu 10 mg v priebehu 72 hodín.
ANTIDEPRESÍVA		
Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)		
trazodón	Interakcia sa neštudovala. Plazmatické koncentrácie trazodónu sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Pri súbežnom podávaní s Tybostom môže byť potrebná titrácia dávky pre väčšinu liekov triedy SSRI.
IMUNOSUPRESÍVA		
cyklosporín sirolimus takrolimus	Interakcia sa neštudovala. Koncentrácie týchto imunosupresív sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Pri súbežnom podávaní s Tybostom sa odporúča terapeutické sledovanie.
NEUROLEPTIKÁ		
perfenazín risperidón tioridazín	Interakcia sa neštudovala. Súbežné podávanie neuroleptík s kobicistátom môže spôsobiť zvýšené plazmatické koncentrácie neuroleptík.	Pre tieto neuroleptiká treba zvážiť zníženie dávky príslušného neuroleptika pri súbežnom podávaní s Tybostom.
SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ		
buspirón klorazepát diazepam estazolam flurazepam zolpidem	Interakcia sa neštudovala. Koncentrácie týchto sedatív/hypnotík sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Pre tieto sedatíva/hypnotiká môže byť potrebné zníženie dávky a odporúča sa sledovanie ich koncentrácií.

Liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s kobicistátom 150 mg a atazanavirom alebo darunavirom
LIEKY NA DNU		
kolchicín	Interakcia sa neštudovala. Plazmatické koncentrácie kolchicínu sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.	Môže byť potrebné zníženie dávky kolchicínu. Kobicistát sa nemá podávať súbežne s kolchicínom pacientom s poškodením obličiek alebo pečene.

ND = nestanovené

DOAC = priamy perorálny antikoagulant

¹ Štúdia bola vykonaná s tenofovir-dizoproxilfumarátom

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo klinických údajov o použití kobicistátu u gravidných žien.

Liečba kobicistátom a atazanavirom alebo darunavirom počas gravidity má za následok nižšiu expozíciu atazanaviru alebo darunaviru, ktorá sa môže spájať so zvýšeným rizikom virologického zlyhania a so zvýšeným rizikom prenosu infekcie HIV z matky na dieťa. Liečba kobicistátom a atazanavirom alebo darunavirom sa nemá začať počas gravidity a ženy, ktoré otehotnejú počas liečby kobicistátom a atazanavirom alebo darunavirom, majú prejsť na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa kobicistát/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie kobicistátu/metabolitov do mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Preto nemá byť Tybost užívaný počas laktácie.

Odporúča sa, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností nedojčili svoje deti, aby sa zabránilo prenosu HIV na dieťa.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku kobicistátu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky kobicistátu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tybost nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti však majú byť informovaní, že počas liečby režimami obsahujúcimi kobicistát boli hlásené závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie atazanaviru posilneného kobicistátom boli v súlade s bezpečnostným profilom atazanaviru posilneného ritonavírom. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie atazanaviru posilneného kobicistátom súviseli so zvýšenými hladinami bilirubínu (pozri tabuľku 4).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Bezpečnosť kobicistátu je založená na 144-týždňových údajoch z randomizovanej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdie fázy 3 (GS-US-216-0114), v ktorej 692 dovtedy neliečených pacientov dostalo aspoň jednu dávku atazanaviru posilneného kobicistátom (n = 344) alebo atazanaviru posilneného ritonavírom (n = 348) podanú s kombináciou pevnej dávky emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilfumarátu. Z týchto 692 pacientov bolo 613 (300 atazanavir/kobicistát a 313 atazanavir/ritonavir) liečených najmenej 48 týždňov a 496 (250 atazanavir/kobicistát a 246 atazanavir/ritonavir) bolo liečených najmenej 144 týždňov.

Nežiaduce reakcie atazanaviru posilneného kobicistátom zistené na základe skúseností počas 144 týždňov klinickej štúdie GS-US-216-0114 sú uvedené v tabuľke 4 nižšie, podľa tried orgánových systémov a frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 4: Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov na atazanavir posilnený kobicistátom zistených na základe skúseností zo 144 týždňov zo štúdie fázy 3 GS-US-216-0114

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	
Časté:	hyperglykémia, zvýšená chuť do jedla
<i>Psychické poruchy:</i>	
Časté:	nespavosť, neobvyklé sny
Menej časté:	depresia, porucha spánku
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Časté:	bolesť hlavy, závrat, ospalosť, dysgeúzia
<i>Poruchy oka:</i>	
Veľmi časté:	očný ikterus
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	
Veľmi časté:	nevoľnosť
Časté:	vracanie, hnačka, dyspepsia, bolesť brucha, abdominálna distenzia, plynatosť, sucho v ústach
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	
Veľmi časté:	žltacka
Časté:	hyperbilirubinémia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Časté:	vyrážky
Menej časté:	pruritus
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	
Menej časté:	myalgia
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	
Menej časté:	nefrolitiáza, hematúria, proteinúria
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	
Časté:	únava
Menej časté:	pyrexia, asténia

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poškodenie obličiek

Pre kobicistát bolo preukázané zníženie odhadovaného klirensu kreatinínu z dôvodu inhibície tubulárnej sekrécie kreatinínu. Zvýšenie počiatočnej hodnoty sérového kreatinínu výhradne z dôvodu inhibičného účinku kobicistátu vo všeobecnosti neprekračuje 0,4 mg/dl.

V štúdiu GS-US-216-0114 sa zníženia odhadovaného klírensu kreatinínu vyskytovali v skorej fáze liečby kobicistom, po ktorej sa stabilizovali. Priemerná (\pm SD) zmena odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (eGFR) podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy bola po 144 týždňoch liečby $-15,1 \pm 16,5$ ml/min v skupine s atazanavirom posilneným kobicistátom podávaným spolu s kombináciou pevnej dávky emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilfumarátu a $-8,0 \pm 16,8$ ml/min v skupine s atazanavirom posilneným ritonavikom podávaným spolu s kombináciou pevnej dávky emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilfumarátu.

Účinky na pečeň

V štúdiu GS-US-216-0114 bola častá hyperbilirubinémia (> 1 x horná hranica normálneho rozmedzia): 97,7 % v skupine s atazanavirom posilneným kobicistátom podávaným spolu s kombináciou pevnej dávky emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilfumarátu a 97,4 % v skupine s atazanavirom posilneným ritonavikom podávaným spolu s kombináciou pevnej dávky emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilfumarátu po 144 týždňoch liečby. Avšak v skupine s posilnením kobicistátom sa zvýšenia celkového bilirubínu o > 2 -násobok hornej hranice normálneho rozmedzia vyskytli u vyššieho percenta pacientov než v skupine s posilnením ritonavikom (88,0 % oproti 80,9 %). Miery predčasného ukončenia užívania skúmaného lieku z dôvodu nežiaducich účinkov súvisiacich s bilirubínom boli nízke a podobné v oboch skupinách (4,9 % v skupine s posilnením kobicistátom a 4,0 % v skupine s posilnením ritonavikom). Zvýšenie o > 3 -násobok hornej hranice normálneho rozmedzia alanínaminotransferázy alebo aspartátaminotransferázy bolo zaznamenané u 12,8 % pacientov v skupine s posilnením kobicistátom a 9,0 % v skupine s posilnením ritonavikom.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť kobicistátu sa vyhodnocovala u 21 pediatrických pacientov infikovaných vírusom HIV-1 s virologickou supresiou vo veku 12 až < 18 rokov počas obdobia 48 týždňov v otvorenej klinickej štúdiu (GS-US-216-0128) kobicistátom posilneného atazanaviru ($n = 14$) alebo darunaviru ($n = 7$) spolu s dvomi NRTI. V tejto štúdiu bol bezpečnostný profil kobicistátu podobný ako u dospelých.

Iné špeciálne skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Bezpečnosť Tybostu u 73 predtým liečených pacientov infikovaných HIV-1 s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy na úrovni 50-89 ml/min), u ktorých došlo ku zmene farmakokinetického posilňovača účinkov z ritonaviru na kobicistát, sa vyhodnocovala v otvorenej klinickej štúdiu (GS-US-236-0118) kobicistátom posilneného atazanaviru alebo darunaviru spolu s dvomi NRTI. V 96. týždni bola priemerná zmena hladiny sérového kreatinínu na úrovni $0,07 \pm 0,15$ mg/dl a priemerná zmena eGFR podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy bola na úrovni $-6,2 \pm 9,07$ ml/min. Účinok kobicistátu na sérový kreatinín a eGFR u pacientov prechádzajúcich z ritonaviru na kobicistát v štúdiu GS-US-236-0118 boli v súlade s účinkom u dovtedy neliečených pacientov v štúdiu GS-US-216-0114.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient sa musí sledovať na príznaky toxicity (pozri časť 4.8). Liečba predávkovania kobicistátom pozostáva zo všeobecných podporných opatrení vrátane sledovania životných funkcií, ako aj pozorovania klinického stavu pacienta.

Neexistuje žiadna špecifická protilátka pri predávkovaní kobicistátom. Keďže kobicistát sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny, je nepravdepodobné, že by hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou došlo k jeho významnému odstráneniu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: všetky ostatné liečivá, ATC kód: V03AX03

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Kobicistát je selektívny inhibítor mechanizmu účinku cytochrómov P450 podskupiny CYP3A. Kobicistátom spôsobená inhibícia metabolizmu sprostredkovaného prostredníctvom enzýmu CYP3A zosilňuje systémovú expozíciu substrátov enzýmu CYP3A (ako je napríklad atazanavir alebo darunavir), ktoré majú obmedzenú perorálnu biologickú dostupnosť a krátky polčas v dôsledku metabolizmu závislého od enzýmu CYP3A.

Účinok kobicistátu na farmakokinetické vlastnosti atazanaviru bol preukázaný vo farmakokinetickej podštúdií (n = 48) štúdie GS-US-216-0114 fázy 3, v ktorej pacienti infikovaní HIV-1 dostávali atazanavir 300 mg + kobicistát 150 mg alebo atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg, oba v kombinácii pevnej dávky emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilfumarátu. Ustálené farmakokinetické parametre atazanaviru boli porovnateľné pri posilnení kobicistátom oproti posilneniu ritonavírom (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Farmakokinetické parametre [priemerná hodnota ± SD (%CV)] atazanaviru vo farmakokinetickej podštúdií štúdie fázy 3GS-US-216-0114

farmakokinetické parametre atazanaviru	atazanavir + kobicistát^a (n = 22)	atazanavir + ritonavir^a (n = 26)
AUC _{tau} (µg•h/ml)	46,13 ± 26,18 (56,8)	47,59 ± 24,39 (51,2)
C _{max} (µg/ml)	3,91 ± 1,94 (49,6)	4,76 ± 1,94 (40,8)
C _{tau} (µg/ml)	0,80 ± 0,72 (90,3)	0,85 ± 0,72 (84,7)

^a Spolu so základným režimom kombinácie pevnej dávky emtricitabínu 200 mg a tenofovir-dizoproxilfumarátu 300 mg

Účinok kobicistátu posilňujúci farmakokinetické vlastnosti darunaviru sa vyhodnocoval v klinickej štúdií fázy 1 GS-US-216-0115 u 31 zdravých osôb, ktorým sa podával darunavir 800 mg v kombinácii s kobicistátom 150 mg alebo ritonavírom 100 mg, oba jedenkrát denne, po dobu 10 dní. Ustálené farmakokinetické parametre darunaviru boli porovnateľné pri posilnení kobicistátom oproti posilneniu ritonavírom (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: Farmakokinetické parametre [priemerná hodnota ± SD (%CV)] darunaviru 800 mg súbežne podávaného s kobicistátom 150 mg alebo ritonavírom 100 mg jedenkrát denne

Farmakokinetické parametre darunaviru	darunavir 800 mg + kobicistát 150 mg jedenkrát denne (n = 31)	darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg jedenkrát denne (n = 31)
AUC _{tau} (µg•h/ml)	81,08 ± 25,15 (31,0)	79,99 ± 27,20 (34,0)
C _{max} (µg/ml)	7,74 ± 1,69 (21,8)	7,46 ± 1,52 (20,3)
C _{0h} (µg/ml)	2,40 ± 1,22 (50,7)	2,48 ± 0,85 (34,3)

Antivírusová aktivita *in vitro*

Kobicistát nevykazuje žiadnu merateľnú antivírusovú aktivitu proti HIV-1, HBV alebo HCV a neantagonizuje antivírusový účinok inhibítorov HIV.

Klinické skúsenosti

Údaje o antivírusovej účinnosti z randomizovaných kontrolovaných štúdií sú k dispozícii pre atazanavir posilnený kobicistátom, nie však pre darunavir posilnený kobicistátom (pozri časti 4.4 a 5.2).

Predtým neliečení pacienti infikovaní HIV-1

Bezpečnosť a účinnosť kobicistátu s atazanavirom u pacientov infikovaných HIV-1 sa vyhodnocovali v randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdií fázy 3GS-US-216-0114 u pacientov infikovaných HIV-1 s počiatočným odhadovaným klírensom kreatinínu vyšším ako 70 ml/min, ktorí neboli predtým liečení (n = 692).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na liečbu buď atazanavirom 300 mg + kobicistátom 150 mg jedenkrát denne, alebo atazanavirom 300 mg + ritonavírom 100 mg jedenkrát denne, z ktorých sa každý podával s pevným základným režimom obsahujúcim tenofovir-dizoproxilfumarát 300 mg a emtricitabín 200 mg vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Randomizácia bola rozvrstvená podľa hladiny HIV-1 RNA pri skríningu ($\leq 100\,000$ kópií/ml alebo $> 100\,000$ kópií/ml). Miera virologickej odpovede sa vyhodnocovala v oboch liečebných skupinách a virologická odpoveď bola definovaná ako dosiahnutie nemerateľnej vírusovej záťaže (< 50 kópií HIV-1 RNA/ml). O vírusoch bolo známe, že sú citlivé na atazanavir, emtricitabín a tenofovir-dizoproxilfumarát na začiatku liečby.

Počiatočné charakteristiky a výsledky liečby v 48. a 144. týždni pre štúdiu GS-US-216-0114 sú uvedené v tabuľkách 7 a 8, v uvedenom poradí.

Tabuľka 7: Demografické a počiatočné charakteristiky ochorenia u dospelých pacientov infikovaných HIV-1 predtým neliečených antiretrovírusovými liekmi v štúdií GS-US-216-0114

	Atazanavir + kobicistát^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^a (n = 348)
demografické charakteristiky		
medián veku, v rokoch (min – max)	36 (19 – 62)	37 (19 – 70)
pohlavie		
muži	83,4 %	82,5 %
ženy	16,6 %	17,5 %
etnikum		
belošské	57,6 %	61,8 %
černošské alebo afrického pôvodu	18,9 %	18,1 %
ázijské	12,8 %	10,6 %
iné	10,8 %	9,5 %
počiatočné charakteristiky ochorenia		
medián počiatočnej hodnoty plazmatickej HIV-1 RNA log ₁₀ kópií/ml (rozsah)	4,78 (3,22 – 6,43)	4,84 (3,21 – 6,44)
percentuálny podiel pacientov s vírusovou záťažou $> 100\,000$ kópií/ml	38,4 %	41,1 %
medián počiatočného počtu buniek CD4+ (rozsah), počet buniek/mm ³	348 (1 – 1 075)	341 (10 – 1 455)
percentuálny podiel pacientov s počtom buniek CD4+ ≤ 200 buniek/mm ³	17,4 %	16,4 %

^a Spolu so základným režimom kombinácie pevnej dávky emtricitabínu 200 mg a tenofovir-dizoproxilfumarátu 300 mg

Tabuľka 8: Virologický výsledok randomizovanej liečby v štúdií GS-US-216-0114 v 48. a 144. týždni

	48. týždeň ^a		144. týždeň ^b	
	atazanavir + kobicistát ^f (n = 344)	atazanavir + ritonavir ^f (n = 348)	atazanavir + kobicistát ^f (n = 344)	atazanavir + ritonavir ^f (n = 348)
virologický úspech HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	85 %	87 %	72 %	74 %
rozdiel v liečbe	-2,2 % (95 % IS = -7,4 %, 3,0 %)		-2,1 % (95 % IS = -8,7 %, 4,5 %)	
virologické zlyhanie^c	6 %	4 %	8 %	5 %
bez virologických údajov v 48. alebo 144. týždni	9 %	9 %	20 %	21 %
ukončenie užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaduceho účinku alebo úmrtia ^d	6 %	7 %	11 %	11 %
ukončenie užívania skúšaného lieku z iných dôvodov a posledná dostupná hodnota HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^e	3 %	2 %	8 %	10 %
chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného lieku	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %

^a Obdobie 48. týždňa je definované ako obdobie medzi 309. a 378. dňom (vrátane).

^b Obdobie 144. týždňa je definované ako obdobie medzi 967. a 1 050. dňom (vrátane).

^c Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. alebo 144. týždňa, pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti, pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaduceho účinku, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase predčasného ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.

^d Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu nežiaduceho účinku alebo úmrtia v akomkoľvek čase od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.

^e Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaduceho účinku, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata kontaktu.

^f Spolu so základným režimom kombinácie pevnej dávky emtricitabínu 200 mg a tenofovir-dizoproxilfumarátu 300 mg

Liečba atazanavirom + kobicistátom + kombináciou pevnej dávky emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilfumarátu bola v dosiahnutí hodnoty HIV-1 RNA < 50 kópií/ml porovnateľná s liečbou atazanavirom + ritonavírom + kombináciou pevnej dávky emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilfumarátu.

Zmeny počtu buniek CD4+ po 48 a 144 týždňoch liečby v štúdií GS-US-216-0114 sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Zmeny počtu buniek CD4+ po 48 a 144 týždňoch liečby v štúdií GS-US-216-0114

	48. týždeň		144. týždeň	
	atazanavir + kobicistát ^a (n = 344)	atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)	atazanavir + kobicistát ^a (n = 344)	atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)
priemerné zvýšenie počtu T-buniek CD4+ oproti počiatkovej hodnote (počet buniek/mm ³) ^b	213	219	310	332

^a Spolu so základným režimom kombinácie pevnej dávky emtricitabínu 200 mg a tenofovir-dizoproxilfumarátu 300 mg

^b Chýbajúce = vylúčené z analýzy

V analýze pacientov, u ktorých v štúdií GS-US-216-0114 zlyhala liečba do 144. týždňa, boli k dispozícii vyhodnotiteľné genotypové údaje z párovaných izolátov na začiatku liečby a pri zlyhaní liečby pre všetkých 21 virologických zlyhaní v skupine s kobicistátom. Spomedzi 21 pacientov vznikla u 3 substitúcia M184V spojená s rezistenciou voči emtricitabínu. U žiadneho pacienta nevznikli substitúcie K65R ani K70E spojené s rezistenciou voči tenofoviru, ani žiadna primárna substitúcia spojená s rezistenciou voči inhibítorom proteázy. V skupine s ritonavírom boli genotypové údaje k dispozícii pre všetkých 19 virologických zlyhaní. Spomedzi 19 pacientov vznikla u 1 substitúcia M184V spojená s rezistenciou voči emtricitabínu a u žiadneho pacienta nevznikli substitúcie spojené s rezistenciou voči tenofoviru ani žiadna primárna substitúcia spojená s rezistenciou voči inhibítorom proteázy.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kobicistátu s atazanavirom alebo darunavirom sa vyhodnocovali v otvorenej štúdií fázy 2/3 GS-US-216-0128 u 21 pediatrických pacientov infikovaných vírusom HIV-1 s virologickou supresiou vo veku 12 až < 18 rokov so začiatočným odhadovaným klírensom kreatinínu ≥ 90 ml/min. Pacienti dostávali kobicistát 150 mg jedenkrát denne buď s atazanavirom 300 mg jedenkrát denne (n = 14) alebo s darunavirom 800 mg jedenkrát denne (n = 7), pričom obe liečby sa podávali so základným režimom obsahujúcim dva NRTI.

Priemerný vek pacientov bol 14 rokov (rozsah: 12 až 17); 62 % bolo mužského pohlavia, 38 % bolo Ázijcov, 33 % bolo belochov a 19 % bolo černochoch. Vo východiskovom bode malo 20/21 pacientov hodnoty plazmatickej RNA HIV-1 < 50 kópií/ml a 1 pacient mal hodnotu plazmatickej RNA HIV-1 = 50 kópií/ml.

U pacientov liečených kobicistátom + atazanavirom bol medián začiatočného počtu buniek CD4+ a % CD4+ 770 buniek/mm³ (rozsah: 486 až 1 765) a 33 % (rozsah: 23 % až 45 %), v uvedenom poradí. V 48. týždni si 93 % (13/14) pacientov zachovalo hodnotu RNA HIV-1 < 50 kópií/ml a medián zmeny od začiatočnej hodnoty počtu buniek CD4+ a % CD4+ bol -60 buniek/mm³ a -0,3 %, v uvedenom poradí. U pacientov liečených kobicistátom + darunavirom bol medián začiatočného počtu buniek CD4+ a % CD4+ 1 117 buniek/mm³ (rozsah: 658 až 2 416) a 45 % (rozsah: 28 % až 56 %), v uvedenom poradí. V 48. týždni si 86 % (6/7) pacientov zachovalo hodnotu RNA HIV-1 < 50 kópií/ml (u 1 pacienta chýbali údaje) a medián zmeny od začiatočnej hodnoty počtu buniek CD4+ a % CD4+ bol -342 buniek/mm³ a -6 %, v uvedenom poradí. Celkovo 3 z 21 pacientov sa kvalifikovalo na analýzu rezistencie: u 1 pacienta sa nepreukázala rezistencia v proteáze ani reverznej transkriptáze a u 2 pacientov chýbali údaje z dôvodu neúspešného testu.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kobicistátom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe infekcie HIV-1 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní kobicistátu s jedlom u pacientov infikovaných HIV-1 sa pozorovali maximálne plazmatické koncentrácie 4 hodiny po podaní dávky kobicistátu. Ustálené priemerné hodnoty C_{max} , AUC_{tau} a C_{trough} (priemerná hodnota \pm SD) po podaní viacerých dávok kobicistátu pacientom infikovaným HIV-1 (n = 68) boli $1,2 \pm 0,3$ $\mu\text{g/ml}$, $10,9 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $0,07 \pm 0,07$ $\mu\text{g/m}$, v uvedenom poradí.

Štúdia účinkov jedla na Tybost nebola vykonaná. V klinických štúdiách sa kobicistát podával súběžne s atazanavirom alebo darunavirom v sýtom stave v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku pre tieto látky. Tybost sa odporúča podávať s jedlom.

Distribúcia

Kobicistát je z 97 – 98 % naviazaný na ľudské plazmatické proteíny a priemerný pomer koncentrácie lieku v plazme a krvi bol 2.

Biotransformácia

Kobicistát sa metabolizuje prostredníctvom oxidácie sprostredkovanej enzýmom CYP3A (hlavná cesta) a/alebo CYP2D6 (vedľajšia cesta) a neprechádza glukuronidáciou. Po perorálnom podaní [¹⁴C]kobicistátu bolo 99 % rádioaktivity v obeh v plazme vo forme nezmeneného kobicistátu. V moči a stolici sa pozorovali nízke hladiny metabolitov, ktoré neprispievajú k inhibícii enzýmu CYP3A kobicistátom.

Eliminácia

Po perorálnom podaní [¹⁴C]kobicistátu sa 86 % dávky zistilo v stolici a 8,2 % dávky a v moči. Medián terminálneho plazmatického polčasu kobicistátu po podaní Tybostu je približne 3 – 4 hodiny.

Linearita/nelinearita

Expozície kobicistátu sú nelineárne a väčšie než úmerné dávke v rozsahu od 50 mg do 400 mg, čo je v súlade s inhibíciou mechanizmu účinku enzýmu CYP3A.

Starší pacienti

Farmakokinetické vlastnosti kobicistátu neboli u starších pacientov (vo veku 65 rokov a starších) úplne vyhodnotené.

Pohlavie

Pre kobicistát sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku pohlavia.

Etnikum

Pre kobicistát sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku etnického pôvodu.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov vo veku 12 až < 18 rokov, ktorí dostávali atazanavir (n = 14) alebo darunavir (n = 7) posilnený kobicistátom v štúdiu GS-US-216-0128, boli expozície atazanaviru a kobicistátu (AUC_{tau} , C_{max} a C_{trough}) vyššie (24 % až 180 %) ako u dospelých, tieto zvýšenia sa však nepovažovali za klinicky významné, keďže bezpečnostné profily u dospelých a pediatrických pacientov boli podobné. Priemerná hodnota C_{trough} darunaviru bola nižšia (61 %) u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými, na základe vzťahu expozície a odpovede sa to však nepovažovalo za klinicky významné. Farmakokinetické vlastnosti kobicistátu u pediatrických pacientov vo veku < 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou < 35 kg neboli stanovené.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov neinfikovaných HIV-1 s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min) bola vykonaná štúdia farmakokinetiky kobicistátu. Medzi pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek a zdravými osobami sa nepozorovali žiadne významné rozdiely farmakokinetiky kobicistátu, čo je v súlade s nízkym renálnym klírensom kobicistátu.

Porucha funkcie pečene

Kobicistát sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. U pacientov neinfikovaných HIV-1 so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy B) bola vykonaná štúdia farmakokinetiky kobicistátu. Medzi pacientmi so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravými osobami sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely farmakokinetiky kobicistátu. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky kobicistátu. Účinok závažného poškodenia pečene (Child-Pugh triedy C) na farmakokinetiku kobicistátu sa neštudoval.

Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

Farmakokinetika kobicistátu nebola dostatočne vyhodnotená u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo C.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách vývojovej toxicity na potkanoch a králikoch sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. U potkanov dochádzalo k zmenám osifikácie chrčtice a sterna plodov pri dávke, ktorá spôsobovala významnú materskú toxicitu.

Ex vivo štúdie na králikoch a *in vivo* štúdie na psoch naznačujú, že kobicistát má nízky potenciál pre predĺženie intervalu QT a môže mierne predlžovať interval PR a znižovať funkciu ľavej srdcovej komory pri priemerných koncentráciách najmenej 10-násobne vyšších než je expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke 150 mg denne.

Dlhodobá štúdia karcinogenity kobicistátu na potkanoch odhalila karcinogénny potenciál špecifický pre tento druh, ktorý sa považuje za nerelevantný pre ľudí. Dlhodobá štúdia karcinogenity na myšiach nepreukázala žiadny karcinogénny potenciál.

Liečivo kobicistát zostáva dlhodobo v životnom prostredí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

oxid kremičitý
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý
mikrokryštalická celulóza

Filmový obal

hlintý lak žlti oranžovej (FCF) (E110)
makrogol 3350 (E1521)
polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný) (E1203)
mastenec (E553B)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom obsahujúca 30 filmom obalených tabliet a silikagélové vysúšadlo.

Balenia obsahujú 1 fľašu s 30 filmom obalenými tabletami alebo 3 fľaše s 30 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/872/001

EU/1/13/872/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. septembra 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júl 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Tybost 150 mg filmom obalené tablety
kobicistát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kobicistátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje hlinový lak žlti oranžovej (FCF) (E110), ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH-

30 filmom obalených tabliet
90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/872/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/13/872/002 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tybost [len na vonkajšom obale]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. [len na vonkajšom obale]

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}
[len na vonkajšom obale]

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tybost 150 mg filmom obalené tablety kobicistát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tybost a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tybost
3. Ako užívať Tybost
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tybost
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tybost a na čo sa používa

Tybost obsahuje liečivo kobicistát.

Tybost sa používa na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV-1), ktorý spôsobuje syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS). Používa sa u HIV-1 infikovaných dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov:

- s telesnou hmotnosťou aspoň 35 kg (keď sa podáva spolu s atazanavirom 300 mg), alebo
- s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg (keď sa podáva spolu s darunavirom 800 mg).

Tybost účinkuje ako **podporovač (zosilňovač) atazanaviru alebo darunaviru** (obidva sú inhibítory proteázy) na zlepšenie ich účinku (pozri časť 3 tejto písomnej informácie pre používateľa).

Tybost nelieči priamo infekciu vírusom HIV, ale zvyšuje hladiny atazanaviru a darunaviru v krvi. Dosahuje to spomalením rozpadu atazanaviru a darunaviru, čo spôsobuje ich dlhšiu prítomnosť v tele.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tybost

Neužívajte Tybost

- **Ak ste alergický na kobicistát** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie pre používateľa).
- **Ak užívate lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúcich látok:**
 - **alfuzosín**, používaný na liečbu zväčšenej prostaty
 - **amiodarón, chinidín**, používané na liečbu nepravidelného srdcového rytmu
 - **dabigatran**, používaný na prevenciu a liečbu krvných zrazenín
 - **karbamazepín, fenobarbitál, fenytoín**, používané na prevenciu záchvatov
 - **rifampicín**, používaný na prevenciu a liečbu tuberkulózy a iných infekcií
 - **dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín**, používané na liečbu migrény

- **Pubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*), rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie a úzkosti
- **lovastatín, simvastatín**, používané na zníženie hladiny cholesterolu v krvi
- **pimozid, lurasidón**, používané na liečbu nezvyčajných myšlienok alebo pocitov
- **sildenafil**, používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie – pľúcneho ochorenia, ktoré sťažuje dýchanie
- perorálne (ústne) podávaný **midazolam, triazolam**, používané na podporu spánku a/alebo úľavu od úzkosti

→ Ak sa vás týkajú ktorékoľvek z týchto podmienok, **neužívajte Tybost a okamžite to oznámte svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Počas užívania Tybostu musíte zostať pod dohľadom vášho lekára.

Počas užívania tohto lieku **môžete stále prenášať HIV**, hoci riziko je znížené účinnou antiretrovírusovou liečbou. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie prenosu infekcie na ďalšie osoby. Tento liek nelieči priamo infekciu HIV. Naďalej sa u vás môžu rozvinúť infekcie alebo iné ochorenia súvisiace s infekciou HIV. Musíte byť naďalej v pravidelnom kontakte so svojím lekárom.

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Tybost:

- **Ak užívate iný inhibítor proteázy.** Tybost užívaný s atazanavirom alebo darunavirom sa nemá používať s iným antivírusovým liekom, ktorý vyžaduje posilnenie účinku.
- **Ak máte alebo ste mali ochorenie obličiek, alebo ak testy preukazovali problémy s vašimi obličkami, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.** Váš lekár starostlivo zváži, či vás bude liečiť Tybostom.
- **Ak máte alebo ste mali závažné ochorenie pečene, alebo ak testy preukazovali problémy s vašou pečeňou, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.** Váš lekár starostlivo zváži, či vás bude liečiť Tybostom.

→ Ak sa vás týkajú ktorékoľvek z týchto podmienok, **povedzte to svojmu lekárovi predtým ako začnete užívať Tybost.**

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 12 rokov, alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg (alebo 40 kg), ako je vysvetlené v časti 3 tejto písomnej informácie. Použitie Tybostu u detí mladších ako 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg sa doteraz neštudovalo.

Iné lieky a Tybost

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Tybost môže vzájomne pôsobiť s inými látkami. V dôsledku toho môžu byť ovplyvnené množstvá Tybostu alebo ostatných liekov vo vašej krvi. To môže zastaviť správny účinok vašich liekov alebo zhoršiť niektoré vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch môže váš lekár upraviť dávku alebo skontrolovať hladiny lieku vo vašej krvi.

Existujú niektoré lieky, ktoré sa nikdy nesmú užívať spolu s Tybostom.

Tieto lieky sú uvedené vyššie pod nadpisom „Neužívajte Tybost - ak užívate lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúcich látok“.

Lieky používané pri liečbe infekcie HIV:

Neužívajte Tybost s inými liekmi, ktoré obsahujú:

- **ritonavir**
- **kobicistát**

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate

- **iný inhibítor proteázy**
- **efavirenz**
- **etravirín**
- **nevirapín**
- **maravirok**

→ Ak užívate ktoréhoľvek z týchto liekov na liečbu HIV, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Ďalšie typy liekov:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol a flukonazol**, lieky používané na liečbu plesňových infekcií
 - **klaritromycín a rifabutín**, lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy
 - **dazatinib, nilotinib, vinblastín a vinkristín**, lieky používané na liečbu rakoviny
 - **kortikosteroidy** vrátane **betametazónu, budezonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu**. Tieto lieky sa používajú na liečbu alergií, astmy, zápalových ochorení čreva, zápalových ochorení očí, kĺbov a svalov a iných zápalových stavov. Ak nie je iná možnosť, tieto lieky sa majú použiť len po posúdení lekárom a lekár vás musí pozorne sledovať z hľadiska vedľajších účinkov kortikosteroidov.
 - **metformín**, liek používaný na liečbu cukrovky typu 2
 - **perorálna alebo implantovaná hormonálna antikoncepcia** používaná na zabránenie otehotneniu
 - **amlodipín, digoxín, diltiazem, dizopyramid, felodipín, flekainid, lidokaín, metoprolol, mexiletín, nikardipín, nifedipín, propafenón, timolol a verapamil**, lieky používané na liečbu problémov so srdcom
 - **bosentan**, liek používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie
 - **apixaban, edoxaban, rivaroxaban a warfarín**, lieky používané na prevenciu a liečbu krvných zrazenín
 - **salmeterol**, liek používaný na liečbu astmy
 - **atorvastatín, fluvastatín, pitavastatín, pravastatín a rosuvastatín**, lieky používané na zníženie hladiny cholesterolu
 - **sildenafil a vardenafil**, lieky používané na liečbu impotencie, a **tadalafil**, liek používaný na liečbu impotencie a pľúcnej hypertenzie
 - **trazodón**, liek používaný na liečbu depresie
 - **ciklosporín, sirolimus a takrolimus**, lieky používané na reguláciu imunitnej odpovede vášho tela po transplantácii
 - **bupirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perfenazín, risperidón, tioridazín, zolpidem**, lieky používané na liečbu porúch nervového systému
 - **kolchicín**, liek používaný na liečbu dny
- Ak užívate ktoréhoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi.**
- **Ak užívate tieto alebo akékoľvek iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi.** Neukončíte liečbu bez konzultácie so svojím lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- **Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.** Tehotné ženy nemajú užívať Tybost s atazanavirom alebo

darunavirom. Množstvo týchto liekov vo vašej krvi sa môže počas tehotenstva znížiť, v dôsledku čoho môže prestať správne účinkovať.

- **Počas liečby Tybostom nedojčíte.** Nie je známe, či liečivo v tomto lieku môže prechádzať do materského mlieka. Ak ste žena a máte HIV, odporúča sa nedojčiť, aby sa zabránilo prenosu vírusu na dojča cez vaše materské mlieko.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí pacienti hlásili závrat, keď užívali Tybost s atazanavirom alebo darunavirom. Ak máte počas užívania lieku Tybost pocit závratu, nevedzte vozidlá, nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

Tybost obsahuje farbivo hlinový lak žltý oranžovej (FCF) (E110)

Ak máte alergiu na hlinový lak žltý oranžovej (FCF) (E110), povedzte to svojmu lekárovi. Tybost obsahuje hlinový lak žltý oranžovej (FCF) (E110), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie.

3. Ako užívať Tybost

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka pre dospelých:

- **Každý deň jedna tableta ústne, s jedlom.** Tabletú nerozhryznite, nerozdrvte ani nedeľte.
- **Tybost sa musí užívať s atazanavirom (300 mg) alebo darunavirom (800 mg).**

Odporúčaná dávka pre dospievajúcich vo veku od 12 do menej ako 18 rokov:

- **Každý deň jedna tableta ústami, s jedlom.** Tabletú nežuvajte, nedrvte ani nedeľte.
- Pri užívaní Tybostu s **atazanavirom (300 mg) musia dospievajúci vážiť aspoň 35 kg.**
- Pri užívaní Tybostu s **darunavirom (800 mg) musia dospievajúci vážiť aspoň 40 kg.**

Užite vždy dávku, ktorú odporučil váš lekár. To zaisťuje, že váš liek je plne účinný. Nemeňte dávkovanie pokiaľ tak nenariadi váš lekár.

Ak užijete viac Tybostu, ako máte

Ak ste náhodne užili viac ako odporúčanú dávku Tybostu, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov tohto lieku (pozri časť 4 v tejto písomnej informácii pre používateľa).

Okamžite sa spojte so svojím lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahšie popísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Tybost

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku Tybostu.

Ak vynecháte dávku a spomeniete si na to:

- **do 12 hodín** od zvyčajného času užívania Tybostu, musíte užiť tabletu čo najskôr ako je to možné. Vždy užívajte tabletu s jedlom. Potom užite vašu nasledujúcu dávku ako obvykle v kombinácii s atazanavirom alebo darunavirom.

- **až po uplynutí 12 hodín alebo dlhšie** od času, kedy zvyčajne užívate Tybost, neužite vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku s jedlom vo vašom obvyklom čase.

Neprestávajúce užívať Tybost

Neprestávajúce užívať Tybost bez konzultácie s vaším lekárom. Prerušenie užívania Tybostu a atazanaviru alebo darunaviru môže znížiť úspech budúcich liečob predpísaných vaším lekárom.

Vždy majte v zásobe dostatok Tybostu, aby sa vám neminul. Keď sa vaše zásoby Tybostu začnú míňať, obstarajte si ďalší od vášho lekára alebo lekárnik.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri liečbe infekcie HIV nie je vždy možné povedať, či niektoré nežiaduce účinky spôsobuje Tybost alebo či ich spôsobujú iné lieky, ktoré užívate súčasne, alebo či sú spôsobené samotným ochorením HIV. Pri užívaní Tybostu s atazanavirom sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky.

Veľmi časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- pocit na vracanie (*nevoľnosť*)
- zožltnutie pokožky a/alebo očí (*žltáčka*)

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- vysoké hladiny cukru v krvi (*hyperglykémia*)
- zvýšená chuť do jedla, porucha chuti, sucho v ústach
- bolesť hlavy, závrat
- vracanie, hnačka, bolesť brucha, problémy so zažívaním spôsobujúce bolesť po jedle (*dyspepsia*), pocit nadúvania, vetry (*plynatosť*)
- zvýšené hladiny bilirubínu v krvi (*hyperbilirubinémia*)
- vyrážky
- problémy so spánkom, neobvyklé sny, ospalosť, únava

Menej časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- krv v moči (*hematúria*)
- proteíny v moči (*proteinúria*)
- pocit depresie
- svrbenie
- bolesť svalov, slabosť
- obličkové kamene
- horúčka
- porucha spánku

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Ďalšie informácie o vedľajších účinkoch atazanaviru alebo darunaviru nájdete v písomných informáciách pre používateľa týchto liekov.

5. Ako uchovávať Tybost

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po {EXP}. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tybost obsahuje

Liečivo je kobicistát. Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kobicistátu.

Ďalšie zložky sú

Jadro tablety

Sodná soľ kroskarmelózy, stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza, oxid kremičitý.

Filmový obal

Hlinitý lak žlti oranžovej (FCF) (E110), makrogol 3350 (E1521), polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný) (E1203), mastenec (E553B), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172) (pozri časť 2 tejto písomnej informácie).

Ako vyzerá Tybost a obsah balenia

Tybost filmom obalené tablety sú oranžové, okrúhle, obojstranne vypuklé tablety, na jednej strane s vtlačeným slovom „GSI“ a na druhej strane hladké.

Tybost sa dodáva vo fľašiach s 30 tabletami (s vreckom alebo nádobkou so silikagélovým vysúšadlom, ktoré treba uchovávať vo fľaši na ochranu tabliet). Silikagélové vysúšadlo je v samostatnom vrecku alebo nádobke a nesmie sa užiť.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia: škatule obsahujúce 1 fľašu s 30 filmom obalenými tabletami a škatule s 90 (3 fľaše po 30) filmom obalenými tabletami. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA IV
VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTÍ O REGISTRÁCI

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre kobicistát dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Počas tohto obdobia hlásenia publikovali *Momper et al* článok s názvom Pharmacokinetics of Atazanavir Boosted with Cobicistat During Pregnancy and Postpartum, IDSA 2019 {Momper 2019}, v ktorom opísali výsledky štúdie IMPAACT P1026s. Farmakokinetické údaje hlásené v tejto štúdií preukázali nižšie expozície kobicistátu (COBI) a atazanaviru (ATV) v porovnaní so stavom po pôrode, keď sa kobicistát používal ako posilňovač s ATV počas gravidity, najmä v druhom a treťom trimestri. Toto zistenie bolo v súlade s predchádzajúcimi štúdiami, v ktorých sa preukázali nižšie expozície elvitegraviru (EVG) a darunaviru (DRV) po použití s COBI ako posilňovačom počas gravidity {Best 2017, Momper 2018}.

Dokument CCDS pre COBI bol už predtým aktualizovaný tak, aby zahŕňal informáciu, že počas gravidity boli hlásené nižšie expozície COBI a že je potrebné pozorne monitorovať vírusovú záťaž u tehotných žien (hlásené v predchádzajúcej PSUR pre COBI [27. august 2017 – 26. august 2018]). Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predložil návrh na aktualizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa pre COBI, ktorý bol s malými zmenami schválený.

Treba poznamenať, že tento návrh na aktualizáciu informácií o lieku Tybost je v súlade s už predtým schválenou aktualizáciou týkajúcou sa používania darunaviru a kobicistátu počas gravidity (procedúra EMEA/H/C/002572/WS1401/0044) a s nedávno schválenou aktualizáciou informácií o lieku EVOTAZ (atazanavir/kobicistát) týkajúcou sa gravidity (procedúra EMEA/H/C/003904/II/0030).

Preto sa v súlade s návrhom držiteľa rozhodnutia o registrácii súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľa pre lieky obsahujúce kobicistát aktualizujú pridaním upozornenia, aby sa počas gravidity nezačínala liečba atazanavirom/kobicistátom a aby sa u žien, ktoré počas liečby atazanavirom/kobicistátom otehotnejú, prešlo na alternatívny režim. Následne sa má odstrániť aktuálne odporúčanie, aby sa kobicistát a atazanavir používali počas gravidity iba v prípade, že potenciálny prínos odôvodňuje potenciálne riziko pre plod a matku.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi výboru PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre kobicistát je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich kobicistát je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).