

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tybost 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kobicystatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 59 mikrogramów żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Pomarańczowa, okrągła, dwuwypukła tabletki powlekana o średnicy 10,3 mm, z wytłoczonym na jednej stronie tabletki oznakowaniem „GSI” i gładką powierzchnią na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Tybost jest wskazany do stosowania jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę lub darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę jako część przeciwretrowirusowej terapii skojarzonej u zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej:

- o masie ciała co najmniej 35 kg w przypadku równoczesnego podawania z atazanawirem lub
- o masie ciała co najmniej 40 kg w przypadku równoczesnego podawania z darunawirem.

Patrz punkty 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Produkt Tybost jest stosowany w skojarzeniu z atazanawirem lub darunawirem, dlatego konieczne jest zapoznanie się z Charakterystyką Produktu Leczniczego atazanawiru lub darunawiru.

Produkt Tybost musi być podawany doustnie, raz na dobę, z pożywieniem.

Dawki produktu Tybost i równocześnie podawanego inhibitora proteazy, atazanawiru lub darunawiru, są przedstawione w tabelach 1 i 2.

Tabela 1: Schematy dawkowania u dorosłych

Dawka produktu Tybost	Dawka inhibitora proteazy HIV-1
150 mg raz na dobę	Atazanawir 300 mg raz na dobę
	Darunawir 800 mg raz na dobę

Tabela 2: Schematy dawkowania u młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała ≥ 35 kg

Masa ciała (kg)	Dawka produktu Tybost	Dawka inhibitora proteazy HIV-1
≥ 40	150 mg raz na dobę	Atazanawir 300 mg raz na dobę Darunawir 800 mg raz na dobę
35 do < 40	150 mg raz na dobę	Atazanawir 300 mg raz na dobę

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Tybost i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Tybost z pożywieniem i powrócić do poprzedniego schematu dawkowania w skojarzeniu z atazanawirem lub darunawirem. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Tybost i minęło więcej niż 12 godzin, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Brak dostępnych danych, na których podstawie można podać zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki kobicystatu u pacjentów z niewydolnością nerek, również tych z ciężką niewydolnością nerek. Kobicystatu nie badano u pacjentów dializowanych i dlatego nie można podać zaleceń dotyczących tych pacjentów.

Wykazano, że kobicystat zmniejsza oszacowany klirens kreatyniny wskutek hamowania kanalikowego wydzielania kreatyniny. Nie należy rozpoczynać stosowania kobicystatu u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 70 ml/min, jeśli jakkolwiek równocześnie podawany lek (np. emtrycytabina, lamiwudyna, dizoproksyl tenofowiru lub adefowir) wymaga dostosowania dawki na podstawie klirensu kreatyniny. Patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2.

Niewydolność wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki kobicystatu u pacjentów z lekką (stopień A według klasyfikacji Child-Pugha) lub umiarkowaną (stopień B według klasyfikacji Child-Pugha) niewydolnością wątroby. Kobicystatu nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugha). Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Tybost u takich pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kobicystatu podawanego jednocześnie z atazanawirem u dzieci w wieku od 0 do poniżej 12 lat lub o masie ciała mniejszej niż 35 kg. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kobicystatu podawanego jednocześnie z darunawirem u dzieci w wieku od 0 do poniżej 12 lat lub o masie ciała mniejszej niż 40 kg. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Tybost należy przyjmować doustnie, raz na dobę, z pożywieniem (patrz punkt 5.2). Tabletki powlekanej nie należy żuć ani rozgniatać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie z produktami leczniczymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększone stężenie w osoczu wiąże się z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi. Dlatego nie należy podawać produktu Tybost równocześnie z produktami leczniczymi, do których między innymi należą (patrz punkty 4.4 i 4.5):

- antagoniści receptora adrenergicznego alfa 1: alfuzosyna
- leki przeciwaritmiczne: amiodaron, chinidyna
- pochodne sporyszu: dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina
- inhibitory reduktazy HMG-CoA: lowastatyna, symwastatyna
- neuroleptyki/leki przeciwpsychotyczne: pimozyd, lurazydon
- inhibitory PDE-5: sylденаfil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego
- leki uspokajające/nasenne: midazolam podawany doustnie, triazolam

Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie z produktami leczniczymi, które są silnymi induktorami CYP3A z powodu możliwości utraty działania terapeutycznego. Dlatego nie należy podawać produktu Tybost równocześnie z produktami leczniczymi, do których między innymi należą (patrz punkty 4.4 i 4.5):

- leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina
- leki przeciwprątkowe: ryfampicyna
- produkty ziołowe: dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie z eteksylanem dabigatranu, substratem glikoproteiny P (P-gp) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Równoczesne podawanie z innymi produktami leczniczymi

Kobicystat jest silnym inhibitorem CYP3A i jest substratem CYP3A.

Podczas równoczesnego podawania z kobicystatem obserwuje się zwiększenie stężenia produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A (w tym atazanawiru i darunawiru) w osoczu. Większe stężenia równocześnie podawanych produktów leczniczych w osoczu mogą powodować nasilenie lub wydłużenie działania leczniczego lub działania niepożądane. W przypadku produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A takie większe stężenia w osoczu mogą potencjalnie prowadzić do ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.3). Równoczesne podawanie kobicystatu i produktów leczniczych, których czynne metabolity powstają z udziałem CYP3A, może powodować zmniejszenie stężeń tych czynnych metabolitów w osoczu, potencjalnie prowadząc do utraty działania terapeutycznego.

Równoczesne podawanie kobicystatu i produktów leczniczych, które indukują CYP3A, jest przeciwwskazane lub nie jest zalecane (patrz punkty 4.3 i 4.5), ponieważ zmniejszone stężenie kobicystatu w osoczu mogłoby spowodować stężenie w osoczu niewystarczające do osiągnięcia odpowiedniego wzmocnienia właściwości farmakologicznych atazanawiru lub darunawiru.

Równoczesne podawanie kobicystatu i produktów leczniczych, które hamują CYP3A, może zmniejszać klirens kobicystatu powodując zwiększenie stężeń kobicystatu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Kobicystat jest słabym inhibitorem CYP2D6 i w mniejszym stopniu jest metabolizowany przez CYP2D6. Równoczesne podawanie z kobicystatem może zwiększać stężenia produktów leczniczych w osoczu, które są metabolizowane przez CYP2D6 (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Kobicystat hamuje nośniki: P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3. Równoczesne podawanie kobicystatu pacjentom otrzymującym produkty lecznicze, które są substratami takich nośników, może

powodować zwiększenie stężenia równocześnie podawanych produktów leczniczych w osoczu (patrz punkt 4.5).

W odróżnieniu od rytonawiru, kobicystat nie jest induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub UGT1A1. Jeśli zmienia się środek wzmacniający właściwości farmakologiczne z rytonawiru na kobicystat należy zachować ostrożność w czasie pierwszych dwóch tygodni leczenia kobicystatem, zwłaszcza jeśli dawki jakichkolwiek równocześnie podawanych produktów leczniczych były stopniowo zwiększane lub dostosowane podczas stosowania rytonawiru jako środka wzmacniającego właściwości farmakologiczne (patrz punkt 4.5).

Wymagania dotyczące antykoncepcji

Stężenie etynyloestradiolu w osoczu zmniejsza się po równoczesnym podaniu drospirenonu/etynyloestradiolu z darunawirem/kobicystatem. Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych metod antykoncepcji w przypadku równoczesnego stosowania antykoncepcji estrogenowej z darunawirem/kobicystatem.

Stężenie drospirenonu w osoczu zwiększa się po podaniu drospirenonu/etynyloestradiolu z atazanawirem/kobicystatem lub z darunawirem/kobicystatem. W przypadku równoczesnego podawania drospirenonu/etynyloestradiolu z atazanawirem/kobicystatem lub z darunawirem/kobicystatem, zaleca się monitorowanie kliniczne w związku z ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii.

Brak dostępnych danych, aby określić zalecenia dotyczące stosowania atazanawiru/kobicystatu lub darunawiru/kobicystatu z innymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie produktu Tybost z przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi

Produkt Tybost musi być podawany równocześnie z atazanawirem w dawce 300 mg raz na dobę lub z darunawirem w dawce 800 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dla stosowania kobicystatu z atazanawirem lub darunawirem w przypadku stosowania w jakimkolwiek innym schemacie dawkowania. Dostępne są dane dotyczące skuteczności przeciwwirusowej z randomizowanych badań kontrolowanych dla atazanawiru wzmocnionego kobicystatem, ale nie dla darunawiru wzmocnionego kobicystatem (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Produktu Tybost nie wolno stosować jako środka wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne jakiegokolwiek innego inhibitora proteazy HIV-1 ani jakiegokolwiek innego przeciwretrowirusowego produktu leczniczego wymagającego wzmocnienia, ponieważ nie określono zaleceń dotyczących dawkowania dla takiego równoczesnego podawania i może ono powodować występowanie niewystarczającego stężenia przeciwretrowirusowego produktu leczniczego (przeciwretrowirusowych produktów leczniczych) w osoczu i prowadzić do utraty działania terapeutycznego i powstania oporności (patrz punkt 4.2).

Kobicystatu podawanego równocześnie z atazanawirem lub darunawirem nie należy stosować w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakologicznych poprzez równoczesne podawanie z inhibitorem CYP3A4 w celu uzyskania wymaganych stężeń terapeutycznych w osoczu (tzn. z innym inhibitorem proteazy). Nie określono zaleceń dotyczących dawkowania dla takich skojarzeń i równoczesne podawanie może powodować zmniejszenie stężeń atazanawiru, darunawiru i (lub) innych, wymagających wzmocnienia właściwości farmakologicznych leków przeciwretrowirusowych w osoczu, prowadząc do utraty działania przeciwwirusowego i powstania oporności.

Produktu Tybost nie należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat ani z rytonawirem z powodu podobnego działania kobicystatu i rytonawiru na CYP3A.

Wpływ na oszacowany klirens kreatyniny

Wykazano, że kobicystat zmniejsza oszacowany klirens kreatyniny wskutek hamowania kanalikowego wydzielania kreatyniny. To działanie na stężenie kreatyniny w surowicy, prowadzące do zmniejszenia oszacowanego klirensu kreatyniny, należy wziąć pod uwagę w przypadku podawania kobicystatu pacjentom, u których oszacowany klirens kreatyniny jest stosowany jako wytyczna ich leczenia klinicznego, w tym dostosowania dawek równocześnie podawanych produktów leczniczych.

Nie należy rozpoczynać stosowania produktu Tybost u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 70 ml/min, jeśli jeden lub kilka z równocześnie podawanych leków wymagają dostosowania dawki na podstawie klirensu kreatyniny (np. emtrycytabina, lamiwudyna, dizoproksyl tenofowir lub adefowir). Patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2.

Obecnie brak wystarczających danych do ustalenia, czy równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru i kobicystatu jest związane z większym ryzykiem działań niepożądanych dotyczących nerek w porównaniu do schematów leczenia zawierających dizoproksyl tenofowir bez kobicystatu.

Choroby wątroby

Kobicystatu nie badano u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugha). Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Tybost u takich pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciąża

Wykazano, że leczenie kobicystatem i atazanawirem lub darunawirem w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje zmniejszenie ekspozycji na atazanawir lub darunawir w porównaniu z okresem poporodowym. Stężenie kobicystatu zmniejsza się i może nie zapewniać wystarczającego wzmocnienia. Znaczne zmniejszenie ekspozycji na atazanawir lub darunawir może powodować niepowodzenie wirusologiczne i zwiększone ryzyko przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko. Dlatego terapii kobicystatem i atazanawirem lub darunawirem nie należy rozpoczynać podczas ciąży, a u kobiet, które zjadą w ciążę w trakcie terapii kobicystatem i atazanawirem lub darunawirem, należy ją zastąpić alternatywnym schematem leczenia (patrz punkt 4.6). Można rozważyć zastosowanie darunawiru z małą dawką rytonawiru jako alternatywnego schematu leczenia.

Substancje pomocnicze

Produkt Tybost zawiera barwnik azowy - żółcień pomarańczową FCF (E110), która może powodować reakcje alergiczne.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kobicystat jest silnym inhibitorem CYP3A i jest substratem CYP3A. Podczas równoczesnego podawania z kobicystatem obserwuje się zwiększenie stężenia produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A (w tym atazanawiru i darunawiru) w osoczu. Równoczesne podawanie kobicystatu i produktów leczniczych, których czynne metabolity powstają z udziałem CYP3A, może powodować zmniejszenie stężeń tych czynnych metabolitów w osoczu (patrz punkt 4.4).

Kobicystat jest słabym inhibitorem CYP2D6 i w mniejszym stopniu jest metabolizowany przez CYP2D6. Równoczesne podawanie z kobicystatem może zwiększać stężenia produktów leczniczych w osoczu, które są metabolizowane przez CYP2D6 (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Kobicystat hamuje nośniki: P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3. Równoczesne podawanie produktu Tybost z produktami leczniczymi, które są substratami takich nośników, może powodować zwiększenie stężeń równocześnie podawanych produktów leczniczych w osoczu (patrz punkt 4.4).

Nie oczekuje się, że kobicystat hamuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 lub CYP2C19.

Nie oczekuje się, że kobicystat indukuje CYP3A4 lub P-gp (MDR1).

W odróżnieniu od rytonawiru, kobicystat nie jest induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub UGT1A1. Jeśli zmienia się środek wzmacniający właściwości farmakologiczne z rytonawiru na kobicystat należy zachować ostrożność w czasie pierwszych dwóch tygodni leczenia produktem Tybost, zwłaszcza jeśli dawki jakichkolwiek równocześnie podawanych produktów leczniczych były stopniowo zwiększane lub dostosowane podczas stosowania rytonawiru jako środka wzmacniającego właściwości farmakologiczne (patrz punkt 4.4).

Przeciwwskazane do równoczesnego stosowania

Wydaje się, że produkty lecznicze metabolizowane w znacznym stopniu przez CYP3A i podlegające intensywnemu metabolizmowi podczas pierwszego przejścia, są najbardziej podatne na duże zwiększenia ekspozycji podczas równoczesnego podawania z kobicystatem. Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie kobicystatu z takimi produktami leczniczymi, jak dihydroergotamina, ergotamina, ergometryna, midazolam podawany doustnie, triazolam, amiodaron, chinidyna, pimozyd, lurazydon, alfuzosyna, symwastatyna, lowastatyna i sildenafil, których klirens zależy wysoce od CYP3A i których zwiększone stężenia w osoczu wiążą się z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi (patrz punkt 4.3).

Równoczesne podawanie kobicystatu i produktów leczniczych, które są silnymi induktorami CYP3A (takich jak dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina), może spowodować zmniejszenie stężenia kobicystatu w osoczu i tym samym stężenia wzmocnionego atazanawiru lub darunawiru, prowadząc do utraty działania terapeutycznego i możliwego powstania oporności (patrz punkt 4.3).

Niezalecane do równoczesnego stosowania

Równoczesne podawanie kobicystatu i produktów leczniczych, które są umiarkowanymi lub słabymi induktorami CYP3A, może powodować zmniejszenie stężenia kobicystatu w osoczu i tym samym stężenia wzmocnionego atazanawiru lub darunawiru, prowadząc do utraty działania terapeutycznego i możliwego powstania oporności. Niektóre z nich, ale nie tylko, to: etrawiryne, efawirenz, newirapina i bozentan (patrz tabela 3).

Równoczesne podawanie kobicystatu i produktów leczniczych, które hamują CYP3A, może powodować zwiększenie stężenia kobicystatu w osoczu. Niektóre z nich, ale nie tylko, to: itrakonazol, ketokonazol i worykonazol (patrz tabela 3).

Kobicystatu podawanego równocześnie z atazanawirem lub darunawirem nie należy stosować w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakologicznych poprzez równoczesne podawanie z inhibitorem CYP3A4 w celu uzyskania wymaganych stężeń terapeutycznych w osoczu (tzn. z innym inhibitorem proteazy). Nie określono zaleceń dotyczących dawkowania dla takich skojarzeń i równoczesne podawanie może powodować zmniejszenie stężeń atazanawiru, darunawiru i (lub) innych, wymagających wzmocnienia właściwości farmakologicznych leków przeciwretrowirusowych w osoczu, prowadząc do utraty działania przeciwwirusowego i powstania oporności.

Inne interakcje

Poniżej, w tabeli 3 wymieniono interakcje zachodzące między kobicystatem a ewentualnie podawanymi równocześnie produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”,

zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”). Te interakcje opisano na podstawie badań nad interakcjami lekowymi lub są to przewidywane interakcje ze względu na możliwość ciężkich interakcji i możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych lub utraty skuteczności.

Dodatkowe interakcje lekowe z atazanawirem lub darunawirem podczas stosowania produktu Tybost, patrz odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Tabela 3: Interakcje między kobicystatem i innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z kobicystatem 150 mg i atazanawirem lub darunawirem
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE		
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
Dizoproksyl tenofowiru ¹	Oczekuje się, że równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru i kobicystatu zwiększa stężenie tenofowiru w osoczu. Tenofowir: AUC: ↑ 23% C _{max} : ↑ 55%	Tego zwiększenia nie uznaje się za klinicznie istotne i nie jest konieczne dostosowanie dawki dizoproksylu tenofowiru.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
Efawirenz (600 mg dawka pojedyncza)	Oczekuje się, że równoczesne podawanie efawirenzu i kobicystatu zmniejszy stężenie kobicystatu w osoczu. Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ND	Stężenia atazanawiru lub darunawiru w osoczu mogą się zmniejszyć jako rezultat zmniejszenia stężenia kobicystatu w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i powstania oporności. Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Oczekuje się, że równoczesne podawanie etrawiryny i kobicystatu zmniejszy stężenie kobicystatu w osoczu.	Stężenia atazanawiru lub darunawiru w osoczu mogą się zmniejszyć jako rezultat zmniejszenia stężenia kobicystatu w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i powstania oporności. Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).
Newirapina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Oczekuje się, że równoczesne podawanie newirapiny i kobicystatu zmniejszy stężenie kobicystatu w osoczu. Stężenie newirapiny w osoczu może się zwiększyć podczas równoczesnego podawania z kobicystatem.	Stężenia atazanawiru lub darunawiru w osoczu mogą się zmniejszyć jako rezultat zmniejszenia stężenia kobicystatu w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i powstania oporności. Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z kobicystatem 150 mg i atazanawirem lub darunawirem
Rylpiwiryna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Oczekuje się, że równoczesne podawanie rylpiwiryny i kobicystatu zwiększy stężenie rylpiwiryny w osoczu. Nie oczekuje się wpływu rylpiwiryny na stężenie kobicystatu w osoczu.	Dostosowanie dawki rylpiwiryny nie jest konieczne, gdy atazanawir z kobicystatem lub darunawir z kobicystatem są stosowane jednocześnie z rylpiwiryną.
Antagoniści CCR5		
Marawirok	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Marawirok jest substratem CYP3A i jego stężenie w osoczu zwiększa się podczas równoczesnego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A.	Podczas równoczesnego podawania marawiroku i produktu Tybost pacjenci powinni otrzymywać marawirok w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Więcej informacji, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego marawiroku.
LEKI PRZECIWXAZAŻNE		
Leki przeciwgrzybicze		
Ketokonazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku równoczesnego podawania kobicystatu może wystąpić zwiększenie stężenia ketokonazolu i (lub) kobicystatu.	Podczas podawania ketokonazolu z produktem Tybost maksymalna dawka dobową ketokonazolu nie powinna być większa niż 200 mg na dobę. W razie równoczesnego stosowania należy zachować ostrożność i zaleca się monitorowanie kliniczne.
Itrakonazol Worykonazol Pozakonazol Flukonazol	W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia itrakonazolu, flukonazolu i pozakonazolu. W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie lub zmniejszenie stężenia worykonazolu.	W razie równoczesnego stosowania z produktem Tybost zaleca się monitorowanie kliniczne. Podczas podawania z kobicystatem maksymalna dawka dobową itrakonazolu nie powinna być większa niż 200 mg na dobę. Nie należy stosować worykonazolu, chyba że możliwe korzyści przewyższają ryzyko związane z nieprzewidywalnym wpływem na stężenie w osoczu.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z kobicystatem 150 mg i atazanawirem lub darunawirem
Leki przeciwprątkowe		
Ryfabutyna (150 mg co drugi dzień)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	<p>Równoczesne podawanie ryfabutyny, silnego induktora CYP3A, może znacząco zmniejszyć stężenie kobicystatu w osoczu.</p> <p>Kobicystat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 66%</p> <p>Ryfabutyna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>25-O-deacetylo-ryfabutyna: AUC: ↑ 525% C_{max}: ↑ 384% C_{min}: ↑ 394%</p>	<p>Nie zaleca się równoczesnego podawania kobicystatu i ryfabutyny. Jeśli skojarzenie jest konieczne, zalecana dawka ryfabutyny wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu w ustalone dni (na przykład poniedziałek-środa-piątek). Należy przeprowadzać wzmożone monitorowanie w celu wykrycia związanych z ryfabutyną działań niepożądanych, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej, ze względu na spodziewane zwiększenie ekspozycji na deacetylo-ryfabutynę. Nie badano dalszego zmniejszenia dawki ryfabutyny. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może nie zapewnić optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, prowadząc do ryzyka oporności na ryfabutynę i niepowodzenia leczenia.</p>
Antybiotyki makrolidowe		
Klarytromycyna	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia klarytromycyny.</p>	<p>W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia klarytromycyny. Należy rozważyć alternatywne antybiotyki do równoczesnego podawania z atazanawirem/kobicystatem. Zalecenia dotyczące dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego atazanawiru. Zalecenia dotyczące dawkowania podczas równoczesnego podawania klarytromycyny z darunawirem i kobicystatem, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego darunawiru.</p>
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotinib Winblastyna Winkrystyna	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych.</p>	<p>W przypadku równoczesnego podawania z produktem Tybost może wystąpić zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, prowadząc do możliwości nasilenia działań niepożądanych zazwyczaj związanych z tymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi.</p>

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z kobicystatem 150 mg i atazanawirem lub darunawirem
GLIKOKORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przez CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutykazon, mometazon, prednizon, triamcynolon).	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>Stężenia tych produktów leczniczych w osoczu mogą zwiększyć się, jeżeli są one podawane jednocześnie z kobicystatem, w wyniku czego zmniejszy się stężenie kortyzolu w surowicy.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie kobicystatu i kortykosteroidów metabolizowanych przez CYP3A (na przykład propionianu flutykazonu lub innych kortykosteroidów podawanych wziewnie lub donosowo) może zwiększyć ryzyko ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy.</p> <p>Jednoczesne stosowanie produktu z kortykosteroidami metabolizowanymi przez CYP3A nie jest zalecane, chyba że możliwa korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych kortykosteroidów, których metabolizm w mniejszym stopniu zależy od CYP3A, np. beklometazonu do podawania donosowego lub wziewnego, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania.</p> <p>W przypadku jednoczesnego stosowania kortykosteroidów podawanych na skórę wrażliwych na hamowanie CYP3A, należy zapoznać się z informacją dotyczącą przepisywania kortykosteroidu w schorzeniach lub sposobach stosowania, które zwiększają jego wchłanianie ogólnoustrojowe.</p>
DOUSTNE LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>Kobicystat odwracalnie hamuje MATE1, dlatego może wystąpić zwiększenie stężenia metforminy w przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem.</p>	U pacjentów przyjmujących produkt Tybost zaleca się ich dokładne monitorowanie i dostosowanie dawki metforminy.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon	Metadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki metadonu.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z kobicystatem 150 mg i atazanawirem lub darunawirem
Buprenorfina/Nalokson	Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Nalokson: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki kobicystatu.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Drospirenon/Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg dawka pojedyncza)/Darunawir (800 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Drospirenon: AUC: ↑ 58% C _{max} : ↔ C _{min} : NO Etynyloestradiol: AUC: ↓ 30% C _{max} : ↔ C _{min} : NO	Stężenie etynyloestradiolu w osoczu zmniejsza się po równoczesnym podaniu drospirenonu/etynyloestradiolu z darunawirem/kobicystatem. Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych metod antykoncepcji w przypadku równoczesnego stosowania antykoncepcji estrogenowej z darunawirem/kobicystatem. Stężenie drospirenonu w osoczu zwiększa się po równoczesnym podaniu drospirenonu/etynyloestradiolu z darunawirem/kobicystatem. W przypadku równoczesnego podawania drospirenonu/etynyloestradiolu z darunawirem/kobicystatem, zaleca się monitorowanie kliniczne ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.
Drospirenon/Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg dawka pojedyncza)/Atazanawir (300 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Drospirenon: AUC: ↑ 130% C _{max} : ↔ C _{min} : NO Etynyloestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NO	Stężenie drospirenonu w osoczu zwiększa się po równoczesnym podaniu drospirenonu/etynyloestradiolu z atazanawirem/kobicystatem. W przypadku równoczesnego podawania drospirenonu/etynyloestradiolu z atazanawirem/kobicystatem, zaleca się monitorowanie kliniczne ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.
Norgestymat/Etynyloestradiol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie z kobicystatem może mieć wpływ na stężenie norgestymatu.	Brak dostępnych danych, aby podać zalecenia dotyczące stosowania darunawiru/kobicystatu lub atazanawiru/kobicystatu z innymi niż drospirenon/etynyloestradiol doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Należy stosować alternatywne metody antykoncepcji.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z kobicystatem 150 mg i atazanawirem lub darunawirem
<i>LEKI PRZECIWARYTMICZNE</i>		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina podawana ogólnoustrojowo Meksyletyna Propafenon	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia tych przeciwarytmicznych produktów leczniczych.	Należy zachować ostrożność i przeprowadzać monitorowanie kliniczne w przypadku równoczesnego podawania tych przeciwarytmicznych produktów leczniczych z produktem Tybost.
Digoksyna (0,5 mg dawka pojedyncza)/Kobicystat (150 mg dawki wielokrotne)	Stężenie digoksyny w osoczu może się zwiększyć podczas równoczesnego podawania z kobicystatem. Digoksyna: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41% C _{min} : ND	Podczas równoczesnego podawania z produktem Tybost zwiększa się maksymalne stężenie digoksyny. Początkowo należy przepisać najmniejszą dawkę digoksyny. Należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy i wykorzystywać do dostosowania dawki digoksyny w celu uzyskania pożądanego działania klinicznego.
<i>LEKI PRZECIWNADCIŚNIENIOWE</i>		
Metoprolol Tymolol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia beta-adrenolityków.	Zaleca się monitorowanie kliniczne i może być konieczne zmniejszenie dawki, jeśli te beta-adrenolityki są podawane równocześnie z produktem Tybost.
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia antagonistów kanału wapniowego.	W przypadku stosowania tych produktów leczniczych równocześnie z produktem Tybost zaleca się monitorowanie kliniczne działania terapeutycznego i działań niepożądanych.
<i>ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH</i>		
Bozentan	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie bozentanu i kobicystatu może prowadzić do zmniejszenia stężenia kobicystatu w osoczu.	Stężenia atazanawiru lub darunawiru w osoczu mogą się zmniejszyć jako rezultat zmniejszenia stężenia kobicystatu w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i powstania oporności. Nie zaleca się równoczesnego podawania (patrz punkt 4.4).
<i>LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE</i>		
Dabigatran	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie z produktem Tybost może zwiększyć stężenie dabigatranu w osoczu z następstwami podobnymi do obserwowanych podczas stosowania innych silnych inhibitorów P-gp.	Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie kobicystatu z dabigatranem.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z kobicystatem 150 mg i atazanawirem lub darunawirem
Apiksaban Rywaroksaban Edoksaban	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie z kobicystatem może spowodować zwiększenie stężenia DOAC w osoczu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia.	Nie zaleca się równoczesnego podawania apiksabanu, rywaroksabanu lub edoksabanu z produktem Tybost.
Warfaryna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie kobicystatu może wpływać na stężenie warfaryny.	W przypadku równoczesnego podawania z produktem Tybost zaleca się monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. <i>International Normalized Ratio</i> , INR).
LEKI PRZECIWPŁYTKOWE		
Klopidogrel	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Oczekuje się, że równoczesne podawanie klopidogrelu z kobicystatem zmniejszy stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może osłabiać przeciwplatekcyjne działanie klopidogrelu.	Nie zaleca się równoczesnego podawania klopidogrelu z kobicystatem.
Prasugrel	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie oczekuje się, że kobicystat będzie miał klinicznie istotny wpływ na stężenie czynnego metabolitu prasugrelu w osoczu.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki prasugrelu.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina (200 mg dwa razy na dobę)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Równoczesne podawanie karbamazepiny, silnego induktora CYP3A, może znacząco zmniejszyć stężenie kobicystatu w osoczu. Kobicystat: AUC: ↓ 84% C _{max} : ↓ 72% C _{min} : ↓ 90% Karbamazepina: AUC: ↑ 43% C _{max} : ↑ 40% C _{min} : ↑ 51% 10,11-epoksyd karbamazepiny: AUC: ↓ 35% C _{max} : ↓ 27% C _{min} : ↓ 41%	Karbamazepina, silny induktor CYP3A, zmniejsza stężenie kobicystatu w osoczu oraz stężenie atazanawiru lub darunawiru, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i powstania oporności. Równoczesne podawanie kobicystatu z karbamazepiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z kobicystatem 150 mg i atazanawirem lub darunawirem
WZIEWNI AGONIŚCI RECEPTORA BETA-ADRENERGICZNEGO		
Salmeterol	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>Równoczesne podawanie salmeterolu z kobicystatem może powodować zwiększenie stężenia salmeterolu w osoczu.</p>	<p>Zwiększenie stężenia salmeterolu w osoczu jest związane z możliwością wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych.</p> <p>Nie zaleca się równoczesnego podawania salmeterolu i produktu Tybost (patrz punkt 4.4).</p>
INHIBITORY REDUKTAZY HMG Co-A		
Fluwastatyna Pitawastatyna Prawastatyna	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>Stężenie inhibitorów reduktazy HMG Co-A w osoczu może się zwiększyć podczas równoczesnego podawania z kobicystatem.</p>	<p>Oczekuje się, że stężenie pitawastatyny, fluwastatyny lub prawastatyny w osoczu zwiększy się w przypadku równoczesnego podawania z atazanawirem i kobicystatem lub darunawirem i kobicystatem.</p> <p>Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania kobicystatu z pitawastatyną.</p> <p>Więcej informacji dotyczących stosowania w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego atazanawiru lub darunawiru.</p>
Rozuwastatyna (10 mg dawka pojedyncza)/Atazanawir (300 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	<p>Rozuwastatyna: AUC: ↑ 242% C_{max}: ↑ 958% C_{min}: NO</p> <p>Kobicystat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Stężenie rozuwastatyny w osoczu zwiększa się podczas równoczesnego podania z atazanawirem/kobicystatem.</p> <p>Jeżeli równoczesne podanie jest konieczne, nie przekraczać dawki 10 mg rozuwastatyny na dobę. Zaleca się monitorowanie kliniczne pod kątem bezpieczeństwa (np. miopatii).</p>
Rozuwastatyna (10 mg dawka pojedyncza)/Darunawir (800 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	<p>Rozuwastatyna: AUC: ↑ 93% C_{max}: ↑ 277% C_{min}: NO</p> <p>Kobicystat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Stężenie rozuwastatyny w osoczu zwiększa się podczas równoczesnego podania z darunawirem/kobicystatem.</p> <p>Zaleca się rozpoczynanie podawania rozuwastatyny od najmniejszej zalecanej dawki i dostosowanie dawki na podstawie odpowiedzi klinicznej, monitorując pod kątem bezpieczeństwa (np. miopatii).</p>
Atorwastatyna (10 mg dawka pojedyncza)/Atazanawir (300 mg)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	<p>Atorwastatyna: AUC: ↑ 822% C_{max}: ↑ 1785% C_{min}: NO</p> <p>Kobicystat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Stężenie atorwastatyny w osoczu zwiększa się podczas równoczesnego podania z atazanawirem/kobicystatem.</p> <p>Nie zaleca się równoczesnego stosowania.</p>

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z kobicystatem 150 mg i atazanawirem lub darunawirem
Atorwastatyna (10 mg dawka pojedyncza)/Darunawir (800 mg)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Atorwastatyna: AUC: ↑ 290% C _{max} : ↑ 319% C _{min} : NO Kobicystat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Stężenie atorwastatyny w osoczu zwiększa się podczas równoczesnego podawania z darunawirem/kobicystatem. Jeżeli równoczesne podanie jest konieczne, zaleca się rozpoczynanie podawania atorwastatyny od dawki 10 mg i dostosowanie dawki na podstawie odpowiedzi klinicznej, monitorując pod kątem bezpieczeństwa (np. miopatii).
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Syldenafil Tadalafil Wardenafil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Inhibitory PDE-5 są metabolizowane głównie przez CYP3A. Równoczesne podawanie z kobicystatem może powodować zwiększenie stężenia syldenafilu, tadalafilu i wardenafilu w osoczu, co może prowadzić do działań niepożądanych związanych z inhibitorami PDE-5.	Równoczesne podawanie produktu Tybost z syldenafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Tybost z tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W związku z leczeniem zaburzeń erekcji zaleca się podawanie równocześnie z produktem Tybost w pojedynczej dawce nie więcej niż 25 mg syldenafilu w ciągu 48 godzin, nie więcej niż 2,5 mg wardenafilu w ciągu 72 godzin lub nie więcej niż 10 mg tadalafilu w ciągu 72 godzin.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Inhibitory selektywnego wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)		
Trazodon	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie trazodonu w osoczu może się zwiększyć podczas równoczesnego podawania z kobicystatem.	W przypadku równoczesnego podawania z produktem Tybost może być konieczne dostosowanie dawki większości produktów leczniczych z grupy SSRI.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia tych leków immunosupresyjnych.	W przypadku równoczesnego podawania z produktem Tybost zaleca się monitorowanie terapeutyczne.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z kobicystatem 150 mg i atazanawirem lub darunawirem
LEKI NEUROLEPTYCZNE		
Perfenazyna Risperidon Tiorydazyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Równoczesne podawanie leków neuroleptycznych z kobicystatem może powodować zwiększenie stężenia leków neuroleptycznych w osoczu.	W przypadku równoczesnego podawania z produktem Tybost należy rozważyć dla tych leków neuroleptycznych zmniejszenie dawki leku neuroleptycznego.
LEKI USPOKAJAJĄCE I (LUB) NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia tych leków uspokajających i (lub) nasennych.	W przypadku tych leków uspokajających i (lub) nasennych może być konieczne zmniejszenie dawki i zaleca się monitorowanie stężenia.
LEKI PRZECIWDNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia kolchicyny w osoczu.	Może być konieczne zmniejszenie dawki kolchicyny. Pacjentom z niewydolnością nerek lub wątroby nie należy podawać kobicystatu równocześnie z kolchicyną.

ND = nieustalone

NO = nie obliczono

DOAC = bezpośrednio doustne leki przeciwzakrzepowe

¹Badanie prowadzono z zastosowaniem fumaranu dizoproksylu tenofowiru

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania kobicystatu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu kobicystatu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie kobicystatem i atazanawirem lub darunawirem podczas ciąży powoduje zmniejszenie ekspozycji na atazanawir lub darunawir, co może być związane ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego i zwiększonym ryzykiem przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko. Dlatego terapii kobicystatem i atazanawirem lub darunawirem nie należy rozpoczynać podczas ciąży, a u kobiet, które zajdą w ciążę w trakcie terapii kobicystatem i atazanawirem lub darunawirem, należy ją zastąpić alternatywnym schematem leczenia (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kobicystat/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie kobicystatu/metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dlatego produkt Tybost nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu kobicystatu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu kobicystatu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Tybost nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak poinformować pacjentów, że podczas leczenia z zastosowaniem schematów zawierających kobicystat zgłaszane były zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane atazanawiru wzmocnionego kobicystatem były zgodne z profilem bezpieczeństwa atazanawiru wzmocnionego rytonawirem. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane atazanawiru wzmocnionego kobicystatem były związane ze zwiększonymi stężeniami bilirubiny (patrz tabela 4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania kobicystatu jest oparte na 144-tygodniowych danych z randomizowanego badania klinicznego III fazy z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie (GS-US-216-0114), w którym 692 dotychczas nieleczonych pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę atazanawiru wzmocnionego kobicystatem (n = 344) lub atazanawiru wzmocnionego rytonawirem (n = 348), podawanego ze skojarzeniem ustalonej dawki emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu. Spośród tych 692 pacjentów 613 (300 w grupie atazanawiru z kobicystatem i 313 w grupie atazanawiru z rytonawirem) otrzymywało leczenie przez co najmniej 48 tygodni i 496 (250 w grupie atazanawiru z kobicystatem i 246 w grupie atazanawiru z rytonawirem) przez co najmniej 144 tygodni.

Działania niepożądane atazanawiru wzmocnionego kobicystatem podczas 144 tygodni doświadczenia z badania klinicznego GS-US-216-0114 są wymienione w tabeli 4 poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4: Podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych atazanawiru wzmocnionego kobicystatem na podstawie 144 tygodni doświadczenia z badania klinicznego III fazy GS-US-216-0114

Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Często:	hiperglikemia, zwiększony apetyt
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Często:	bezsenna, niezwykle sny
Niezbyt często:	depresja, zaburzenia snu
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Często:	ból głowy, zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia oka:</i>	
Bardzo często:	zażółcenie białówek oczu
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Bardzo często:	nudności
Często:	wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia,

Częstość występowania	Działanie niepożądane
	suchość w jamie ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
Bardzo często:	żółtaczką
Często:	hiperbilirubinemia
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często:	wysypka
Niezbyt często:	świąd
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
Niezbyt często:	ból mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
Niezbyt często:	kamica nerkowa, krwiomocz, białkomocz
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Często:	zmęczenie
Niezbyt często:	gorączka, astenia

Opis wybranych działań niepożądanych

Niewydolność nerek

Wykazano, że kobicystat zmniejsza oszacowany klirens kreatyniny wskutek hamowania kanalikowego wydzielania kreatyniny. Zwiększenie od wartości początkowej stężenia kreatyniny w surowicy tylko wskutek działania hamującego kobicystatu zazwyczaj nie przekracza 0,4 mg/dl.

W badaniu GS-US-216-0114 zmniejszenie oszacowanego klirensu kreatyniny nastąpiło w początkowym okresie leczenia kobicystatem, po czym uległo stabilizacji. Średnia (\pm SD) zmiana oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) metodą Cockcrofta-Gaulta po 144 tygodniach leczenia wynosiła $-15,1 \pm 16,5$ ml/min w grupie otrzymującej atazanawir wzmocniony kobicystatem oraz skojarzenie ustalonej dawki emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu i $-8,0 \pm 16,8$ ml/min w grupie otrzymującej atazanawir wzmocniony rytonawirem oraz skojarzenie ustalonej dawki emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu.

Wpływ na wątrobę

W badaniu GS-US-216-0114, hiperbilirubinemia (>1 x górnej granicy normy) występowała często: u 97,7% w grupie otrzymującej atazanawir wzmocniony kobicystatem oraz skojarzenie ustalonej dawki emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu i u 97,4% w grupie otrzymującej atazanawir wzmocniony rytonawirem oraz skojarzenie ustalonej dawki emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu przez 144 tygodnie leczenia. Jednak u większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej wzmocnienie kobicystatem nastąpiło zwiększenie stężenia całkowitej bilirubiny wynoszący >2 x górnej granicy normy w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej wzmocnienie rytonawirem (88,0% wobec 80,9%). Wskaźniki przerwania stosowania badanego leku wskutek działań niepożądanych związanych z bilirubiną były małe i podobne w obu grupach (4,9% w grupie otrzymującej wzmocnienie kobicystatem i 4,0% w grupie otrzymującej wzmocnienie rytonawirem). Zwiększenie >3 x górnej granicy normy aktywności aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej odnotowano u 12,8% pacjentów w grupie otrzymującej wzmocnienie kobicystatem i u 9,0% pacjentów w grupie otrzymującej wzmocnienie rytonawirem.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania kobicystatu oceniono u 21 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat zakażonych HIV-1 z supresją wirusa w trwającym 48 tygodni otwartym badaniu klinicznym (GS-US-216-0128) wzmocnionego kobicystatem atazanawiru (n = 14) lub darunawiru (n = 7) oraz dwóch NRTI. W tym badaniu profil bezpieczeństwa stosowania kobicystatu był podobny jak u pacjentów dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Bezpieczeństwo stosowania produktu Tybost u 73 zakażonych HIV-1, uprzednio leczonych pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (eGFR metodą Cockcrofta-Gaulta wynosi 50-89 ml/min), u których zmieniono środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne z rytonawiru na kobicystat, oceniano w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-236-0118) ze wzmocnionym kobicystatem atazanawirem lub darunawirem oraz dwoma NRTI. W tygodniu 96. średnia zmiana stężenia kreatyniny w surowicy wynosiła $0,07 \pm 0,15$ mg/dl, a średnia zmiana eGFR szacowana metodą Cockcrofta-Gaulta wynosiła $-6,2 \pm 9,07$ ml/min. Wpływ kobicystatu na stężenie kreatyniny w surowicy i na eGFR u pacjentów, którym zmieniono leczenie z rytonawiru na kobicystat w badaniu GS-US-236-0118 był zgodny z wpływem u dotychczas nieleczonych pacjentów w badaniu GS-US-216-0114.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8). Leczenie przedawkowania kobicystatu polega na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu funkcji życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

Nie ma swoistego antidotum na przedawkowanie kobicystatu. Ponieważ kobicystat w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, że kobicystat można w większości usunąć za pomocą hemodializy lub dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wszystkie inne produkty lecznicze, kod ATC: V03AX03

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Kobicystat jest selektywnym inhibitorem cytochromów P450, należących do podrodziny CYP3A. Hamowanie przez kobicystat metabolizmu odbywającego się za pośrednictwem CYP3A zwiększa ekspozycję układową substratów CYP3A (takich jak atazanawir lub darunawir), które mają ograniczoną biodostępność po podaniu doustnym i krótki okres półtrwania z powodu metabolizmu zależnego od CYP3A.

Działanie kobicystatu na farmakokinetykę atazanawiru wykazano w farmakokinetycznym badaniu dodatkowym (n = 48) badania III fazy GS-US-216-0114, w którym pacjenci zakażeni HIV-1 otrzymywali atazanawir 300 mg + kobicystat 150 mg lub atazanawir 300 mg + rytonawir 100 mg, oba w połączeniu ze skojarzeniem ustalonej dawki emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu. Parametry farmakokinetyczne atazanawiru w stanie stacjonarnym były porównywalne po wzmocnieniu kobicystatem w porównaniu z rytonawirem (patrz tabela 5).

Tabela 5: Parametry farmakokinetyczne [średnia ± SD (%CV)] atazanawiru w farmakokinetycznym badaniu dodatkowym badania III fazy GS-US-216-0114

Parametry farmakokinetyczne atazanawiru	Atazanawir + kobicystat ^a (n = 22)	Atazanawir + rytonawir ^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 Oraz schemat podstawowy zawierający skojarzenie ustalonej dawki emtrycytabiny 200 mg i fumaranu tenofowiru dizoproksylu 300 mg

Działanie kobicystatu wzmacniające właściwości farmakokinetyczne darunawiru było oceniane w badaniu klinicznym I fazy GS-US-216-0115 u 31 zdrowych osób, którym podawano darunawir w dawce 800 mg w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg lub rytonawirem w dawce 100 mg, wszystkie raz na dobę, przez 10 dni. Parametry farmakokinetyczne darunawiru w stanie stacjonarnym były porównywalne po wzmocnieniu kobicystatem w porównaniu z rytonawirem (patrz tabela 6).

Tabela 6: Parametry farmakokinetyczne [średnia ± SD (%CV)] darunawiru 800 mg podawanego równocześnie z kobicystatem 150 mg lub rytonawirem 100 mg raz na dobę

Parametry farmakokinetyczne darunawiru	Darunawir 800 mg + kobicystat 150 mg raz na dobę (n = 31)	Darunawir 800 mg + rytonawir 100 mg raz na dobę (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)

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Kobicystat nie ma wykrywalnego działania przeciwwirusowego przeciwko HIV-1, HBV lub HCV i nie antagonizuje działania przeciwwirusowego inhibitorów HIV.

Doświadczenie kliniczne

Dostępne są dane dotyczące skuteczności przeciwwirusowej z randomizowanych badań kontrolowanych dla atazanawiru wzmocnionego kobicystatem, ale nie dla darunawiru wzmocnionego kobicystatem (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci zakażeni HIV-1, dotychczas nieleczeni przeciwwirusowo

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kobicystatu z atazanawirem u pacjentów zakażonych HIV-1 oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie badaniu III fazy GS-US-216-0114 u zakażonych HIV-1 pacjentów z początkowym oszacowanym klirensiem kreatyniny powyżej 70 ml/min, którzy nie byli dotychczas leczeni (n = 692).

Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do otrzymywania atazanawiru 300 mg + kobicystatu 150 mg raz na dobę lub atazanawiru 300 mg + rytonawiru 100 mg raz na dobę, wszystkich podawanych z podstawowym ustalonym schematem leczeniem zawierającym fumaran tenofowiru dizoproksylu 300 mg i emtrycytabinę 200 mg, podawane w postaci tabletki skojarzonej zawierającej ustalone dawki. Randomizacja była stratyfikowana według miana RNA HIV-1 podczas badań przesiewowych (≤ 100 000 kopii/ml lub > 100 000 kopii/ml). Odsetek odpowiedzi wirusologicznej był oceniany w obu grupach terapeutycznych i odpowiedź wirusologiczna była zdefiniowana jako uzyskanie niewykrywalnego miana wirusa (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml). Wiadome było, że wirusy były wrażliwe na atazanawir, emtrycytabinę i fumaran tenofowiru dizoproksylu w punkcie początkowym.

Tabele 7 i 8 przedstawiają odpowiednio charakterystykę na początku badania i wyniki leczenia w 48. i 144. tygodniu dla badania GS-US-216-0114.

Tabela 7: Charakterystyka demograficzna i początkowa charakterystyka choroby dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 w badaniu GS-US-216-0114

	Atazanawir + kobicystat^a (n = 344)	Atazanawir + rytonawir^a (n = 348)
Charakterystyka demograficzna		
Mediana wieku w latach (min-max)	36 (19-62)	37 (19-70)
Płeć		
Mężczyzna	83,4%	82,5%
Kobieta	16,6%	17,5%
Pochodzenie etniczne		
Rasa biała	57,6%	61,8%
Rasa czarna lub pochodzenie afrykańskie	18,9%	18,1%
Rasa azjatycka	12,8%	10,6%
Inna	10,8%	9,5%
Początkowa charakterystyka choroby		
Mediana początkowego RNA HIV-1 w osoczu (zakres) log ₁₀ kopii/ml	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Odsetek pacjentów z mianem wirusa > 100 000 kopii/ml	38,4%	41,1%
Mediana początkowej liczby komórek CD4 ⁺ (zakres), komórki/mm ³	348 (1-1 075)	341 (10-1 455)
Odsetek pacjentów z liczbą komórek CD4 ⁺ ≤ 200 komórek/mm ³	17,4%	16,4%

^a Oraz schemat podstawowy zawierający skojarzenie ustalonej dawki emtrycytabiny 200 mg i fumaranu tenofoviru dizoproksylu 300 mg

Tabela 8: Wyniki randomizowanego leczenia przeciwvirusowego w badaniu GS-US-216-0114 w 48. i 144. tygodniu

	48. tydzień^a		144. tydzień^b	
	Atazanawir + kobicystat^f (n = 344)	Atazanawir + rytonawir^f (n = 348)	Atazanawir + kobicystat^f (n = 344)	Atazanawir + rytonawir^f (n = 348)
Powodzenie leczenia przeciwvirusowego RNA HIV-1 < 50 kopii/ml	85%	87%	72%	74%
Różnica w leczeniu	-2,2% (95% CI = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% CI = -8,7%, 4,5%)	
Niepowodzenie wirusologiczne^c	6%	4%	8%	5%
Brak danych wirusologicznych w przedziale czasowym 48. lub 144. tygodnia	9%	9%	20%	21%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu działań niepożądanych lub zgon ^d	6%	7%	11%	11%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnio dostępne miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Brak danych w danym przedziale, ale pacjent leczony badanym lekiem	0%	0%	< 1%	< 1%

^a Przedział czasowy 48. tygodnia znajduje się między dniem 309 a 378 (włącznie)

^b Przedział czasowy 144. tygodnia znajduje się między dniem 967 a 1 050 (włącznie)

^c Obejmuje pacjentów z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml w przedziale czasowym 48. lub 144. tygodnia; pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności; pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn

innych niż działanie niepożądane; zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia mieli miano wirusa ≥ 50 kopii/ml.

- ^d Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działania niepożądanego lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1 do końca badania, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.
- ^e Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych.
- ^f Oraz schemat podstawowy zawierający skojarzenie ustalonej dawki emtrycytabiny 200 mg i fumaranu tenofowiru dizoproksylu 300 mg

Połączenie atazanawiru + kobicystatu + skojarzenia ustalonej dawki emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu było równie skuteczne w osiągnięciu miana RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w porównaniu z atazanawirem + rytonawirem + skojarzeniem ustalonej dawki emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu.

Zmiany liczb komórek CD4+ do 48. i 144. tygodnia w badaniu GS-US-216-0114 są przedstawione w tabeli 9.

Tabela 9: Zmiany liczby komórek CD4+ do 48. i 144. tygodnia w badaniu GS-US-216-0114

	48. tydzień		144. tydzień	
	Atazanawir + kobicystat ^a (n = 344)	Atazanawir + rytonawir ^a (n = 348)	Atazanawir + kobicystat ^a (n = 344)	Atazanawir + rytonawir ^a (n = 348)
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³) ^b	213	219	310	332

^a Oraz schemat podstawowy zawierający skojarzenie ustalonej dawki emtrycytabiny 200 mg i fumaranu tenofowiru dizoproksylu 300 mg

^b Brak = wyłączono z analizy

W analizie osób, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w badaniu GS-US-216-0114 do 144. tygodnia, podlegające ocenie dane genotypowe ze sparowanych izolatów początkowych i w momencie niepowodzenia leczenia były dostępne dla wszystkich 21 przypadków niepowodzenia wirusologicznego w grupie otrzymującej kobicystat. Spośród 21 pacjentów, u 3 rozwinęła się związana z opornością na emtrycytabinę substytucja M184V. U żadnej z osób nie rozwinęły się związane z opornością na tenofowir substytucje K65R lub K70E ani żadna pierwotna substytucja opornościowa związana z inhibitorami proteazy. W grupie otrzymującej rytonawir dane genotypowe były dostępne dla wszystkich 19 niepowodzeń wirusologicznych. Spośród 19 pacjentów, u 1 rozwinęła się związana z opornością na emtrycytabinę substytucja M184V bez związanych z opornością na tenofowir substytucji lub pierwotnych substytucji opornościowych związanych z inhibitorami proteazy.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kobicystatu z atazanawirem lub darunawirem oceniono w otwartym badaniu klinicznym fazy II/III GS-US-216-0128 u 21 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat zakażonych HIV-1 z supresją wirusa i z początkowym oszacowanym klirensem kreatyniny wynoszącym ≥ 90 ml/min. Pacjentom podawano kobicystat w dawce 150 mg raz na dobę z atazanawirem w dawce 300 mg raz na dobę (n = 14) lub darunawirem w dawce 800 mg raz na dobę (n = 7). W obu grupach stosowano też jednocześnie schematy podstawowe zawierające dwa NRTI.

Średni wiek pacjentów wynosił 14 lat (zakres od 12 do 17); 62% było płci męskiej; 38% było rasy azjatyckiej, 33% było rasy białej i 19% było rasy czarnej. W punkcie początkowym u 20/21 uczestników miano HIV-1 RNA w osoczu wynosiło < 50 kopii/ml, a u 1 uczestnika miano HIV-1 RNA w osoczu wynosiło 50 kopii/ml.

U pacjentów leczonych kobicystatem + atazanawirem mediana początkowej liczby komórek CD4+ i odsetka komórek CD4+ wynosiła odpowiednio 770 komórek/mm³ (zakres od 486 do 1765) i 33% (zakres od 23% do 45%). W 48. tygodniu u 93% (13/14) pacjentów miano HIV-1 RNA nadal wynosiło < 50 kopii/ml, a mediana zmiany liczby komórek CD4+ i odsetka komórek CD4+ względem wartości początkowej wynosiła odpowiednio -60 komórek/mm³ i -0,3%. U pacjentów leczonych kobicystatem + darunawirem mediana początkowej liczby komórek CD4+ i odsetka komórek CD4+ wynosiła odpowiednio 1117 komórek/mm³ (zakres od 658 do 2416) i 45% (zakres od 28% do 56%). W 48. tygodniu u 86% (6/7) pacjentów miano HIV-1 RNA nadal wynosiło < 50 kopii/ml (brak danych dotyczących 1 pacjenta), a mediana zmiany liczby komórek CD4+ i odsetka komórek CD4+ względem wartości początkowej wynosiła odpowiednio -342 komórek/mm³ i -6%. Ogółem 3 z 21 pacjentów zakwalifikowano do analizy oporności: u 1 pacjenta nie stwierdzono oporności na proteazę ani odwrotną transkryptazę, a dane dotyczące dwóch kolejnych zostały utracone z powodu błędu oznaczenia.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań kobicystatu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kobicystatu z pożywieniem pacjentom zakażonym HIV-1 zaobserwowano maksymalne stężenia w osoczu dla kobicystatu 4 godziny po podaniu. Średnie wartości C_{max} , AUC_{tau} , i C_{trough} w stanie stacjonarnym (średnia \pm SD) po wielokrotnym podaniu kobicystatu pacjentom zakażonym HIV-1 ($n = 68$) wynosiły odpowiednio $1,2 \pm 0,3 \mu\text{g/ml}$, $10,9 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i $0,07 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$.

Dla produktu Tybost nie przeprowadzono badania wpływu pożywienia. W badaniach klinicznych kobicystat był podawany równocześnie z atazanawirem lub darunawirem z pożywieniem zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego tych leków. Zaleca się podawanie produktu Tybost z pożywieniem.

Dystrybucja

Kobicystat wiąże się z białkami osocza ludzkiego w 97-98% i stosunek stężenia leku w osoczu do stężenia we krwi wynosi średnio 2.

Metabolizm

Kobicystat jest metabolizowany drogą utleniania za pośrednictwem CYP3A (w większym stopniu) i CYP2D6 (w mniejszym stopniu) i nie ulega glukuronidacji. Po podaniu doustnym kobicystatu znakowanego ¹⁴C, niezmienny kobicystat w osoczu stanowił 99% radioaktywności we krwi krążącej. Małe stężenia metabolitów są obserwowane w moczu i kale i nie przyczyniają się do działania kobicystatu hamującego CYP3A.

Eliminacja

Po podaniu doustnym kobicystatu znakowanego ¹⁴C, 86% i 8,2% dawki odzyskano odpowiednio w kale i w moczu. Mediana końcowego okresu półtrwania kobicystatu w osoczu po podaniu produktu Tybost wynosi około 3-4 godziny.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycje na kobicystat były nieliniowe i większe niż proporcjonalne do dawki w zakresie od 50 mg do 400 mg, co było zgodne z inhibitorem CYP3A.

Osoby w podeszłym wieku

Nie dokonano pełnej oceny farmakokinetyki kobicystatu u osób w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych).

Płeć

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic farmakokinetycznych związanych ze stosowaniem kobicystatu ze względu na płeć.

Pochodzenie etniczne

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic farmakokinetycznych związanych ze stosowaniem kobicystatu ze względu na pochodzenie etniczne.

Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat, którzy w badaniu GS-US-216-0128 otrzymali wzmocniony kobicystatem atazanawir (n = 14) lub darunawir (n = 7) ekspozycja na atazanawir i kobicystat (AUC_{τ} , C_{\max} i C_{trough}) była większa (od 24% do 180%) niż u dorosłych; jednakże zwiększenia te zostały uznane za nieistotne klinicznie, ponieważ profil bezpieczeństwa stosowania u młodzieży i dorosłych był podobny. Średnia wartość C_{trough} darunawiru była mniejsza (61%) u młodzieży niż u dorosłych, lecz uznano to za nieistotne klinicznie na podstawie zależności odpowiedzi od ekspozycji. Nie określono farmakokinetyki kobicystatu u dzieci w wieku < 12 lat lub o masie ciała < 35 kg.

Niewydolność nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki kobicystatu z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1 z ciężką niewydolnością nerek (oszacowany klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce kobicystatu pomiędzy pacjentami z ciężką niewydolnością nerek a osobami zdrowymi, co jest zgodne z małym klirensem nerkowym kobicystatu.

Niewydolność wątroby

Kobicystat jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki kobicystatu z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1 z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B według klasyfikacji Child-Pugha). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce kobicystatu pomiędzy pacjentami z umiarkowaną niewydolnością a osobami zdrowymi. Nie ma konieczności dostosowywania dawki kobicystatu u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ciężkiej niewydolności wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugha) na farmakokinetykę kobicystatu.

Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) wirusem zapalenia wątroby typu C

Nie oceniono w pełni farmakokinetyki kobicystatu u osób równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie obserwowano działania teratogenne w badaniach toksyczności rozwojowej u szczurów i królików. U szczurów zmiany kostnienia kręgosłupa i mostka płodów występowały przy dawce powodującej znaczne działanie toksyczne u matek.

Badania *ex vivo* na królikach i *in vivo* na psach wskazują, że kobicystat w średnim stężeniu co najmniej 10-krotnie większym niż w przypadku ekspozycji u człowieka po zastosowaniu zalecanej dawki dobowej 150 mg, wykazuje niewielką zdolność do wydłużania odstępu QT i może nieznacznie wydłużyć odcinek PR oraz zmniejszyć czynność lewej komory serca.

Długoterminowe badanie działania rakotwórczego kobicystatu u szczurów wykazało potencjalne działanie rakotwórcze swoiste dla tych gatunków, ale jest ono uznawane za niemające znaczenia dla ludzi. Długoterminowe badanie działania rakotwórczego u myszy nie wykazało rakotwórczości.

Substancja czynna kobicystat jest trwała w środowisku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Krzemionka (E551)
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Otoczka

Żółcień pomarańczowa FCF (E110)
Makrogol 3350 (E1521)
Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany) (E1203)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek powlekanych i żel krzemionkowy jako środek osuszający.

Opakowania zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych lub 3 butelki po 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lipca 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA TEKTUROWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tybost 150 mg tabletki powlekane
kobicystat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kobicystatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110) – dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/872/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/13/872/002 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Tybost [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}
[tylko na opakowaniach zewnętrznych]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tybost 150 mg tabletki powlekane kobicystat

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tybost i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tybost
3. Jak przyjmować lek Tybost
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tybost
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tybost i w jakim celu się go stosuje

Lek Tybost zawiera substancję czynną kobicystat.

Lek Tybost jest stosowany w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1), który powoduje zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). Jest on stosowany u zakażonych wirusem HIV-1 dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej:

- o masie ciała co najmniej 35 kg (w przypadku równoczesnego podawania z atazanawirem w dawce 300 mg) lub
- o masie co najmniej 40 kg (w przypadku równoczesnego podawania z darunawirem w dawce 800 mg)

Lek Tybost działa jako **lek wzmacniający działanie** (*lek zwiększający działanie*) **atazanawiru lub darunawiru** (inhibitory proteazy), zwiększając ich skuteczność (patrz punkt 3 tej ulotki).

Lek Tybost nie leczy bezpośrednio zakażenia HIV, ale zwiększa stężenie atazanawiru i darunawiru we krwi poprzez spowolnienie rozkładu atazanawiru i darunawiru, które pozostają dzięki temu dłużej w organizmie pacjenta.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tybost

Kiedy nie przyjmować leku Tybost

- **Jeśli pacjent ma uczulenie na kobicystat** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 tej ulotki).
- **Jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające jakąkolwiek z następujących substancji:**
 - **alfuzosyna**, stosowana w leczeniu powiększonego gruczołu krokowego
 - **amiodaron, chinidyna**, leki regulujące niemierną pracę serca
 - **dabigatran**, stosowany w zapobieganiu powstawania i leczeniu zakrzepów krwi

- **karbamazepina, fenobarbital, fenytoina**, stosowane w zapobieganiu napadom drgawkowym
- **ryfampicyna**, stosowana w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy i innych zakażeń
- **dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina**, stosowane w leczeniu migrenowych bólów głowy
- **dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)**, lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji i lęku
- **lowastatyna, symwastatyna**, stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi
- **pimozyd, lurazydon**, stosowane w leczeniu zaburzeń myśli lub emocji
- **syldenafil**, stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – choroby płuc, która powoduje trudności w oddychaniu
- **midazolam** podawany doustnie, **triazolam**, stosowane w celu ułatwienia zasypiania i (lub) zmniejszenia lęku

→ **Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, nie powinien on przyjmować leku Tybost i powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podczas przyjmowania leku Tybost pacjent musi być pod opieką lekarza.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tybost należy omówić to z lekarzem:

- **Jeśli pacjent przyjmuje inny inhibitor proteazy.** Leku Tybost przyjmowanego z atazanawirem lub darunawirem nie należy stosować z innym lekiem przeciwwirusowym wymagającym wzmocnienia.
- **Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przebytej lub występującej chorobie nerek lub gdy badania świadczą o chorobie nerek.** Lekarz uważnie rozważy, czy leczyć pacjenta lekiem Tybost.
- **Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przebytej lub występującej ciężkiej chorobie wątroby lub gdy badania świadczą o chorobie wątroby.** Lekarz uważnie rozważy, czy leczyć pacjenta lekiem Tybost.

→ **Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, powinien zwrócić się do lekarza przed przyjęciem leku Tybost.**

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała mniejszej niż 35 kg (lub 40 kg), jak opisano w punkcie 3 tej ulotki. Dotychczas nie badano stosowania leku Tybost u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała mniejszej niż 35 kg.

Lek Tybost a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Tybost może oddziaływać wzajemnie z innymi substancjami. W rezultacie może mieć to wpływ na ilość leku Tybost lub innych leków we krwi. Może to spowodować, że leki nie będą działały prawidłowo lub może nasilić działania niepożądane. W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie dawki przez lekarza lub sprawdzenie stężenia leku we krwi pacjenta.

Niektórych leków nigdy nie należy przyjmować z lekiem Tybost.

Są one wymienione powyżej pod nagłówkiem „Kiedy nie przyjmować leku Tybost – Jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające jakąkolwiek z następujących substancji”.

Leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV:

Nie należy przyjmować leku Tybost z innymi lekami zawierającymi:

- **rytonawir**
- **kobicystat**

Należy omówić z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje

- **inny inhibitor proteazy**
- **efawirenz**
- **etrawiryneę**
- **newirapinę**
- **marawirok**

→ **Należy powiedzieć lekarzowi** o przyjmowaniu któregośkolwiek z tych leków na HIV.

Inne rodzaje leków:

- **ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol i flukonazol**, leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych
- **klarytromycyna i ryfabutyna**, leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy
- **dasatynib, nilotynib, winblastyna i winkrystyna**, leki stosowane w leczeniu raka
- **kortykosteroidy**, w tym **betametazon, budezonid, flutykazon, mometazon, prednizon, triamcynolon**. Leki te są stosowane w leczeniu alergii, astmy, chorób zapalnych jelit, stanów zapalnych skóry, oczu, stawów i mięśni oraz innych stanów zapalnych. Leki te są zazwyczaj przyjmowane doustnie, w postaci inhalacji, wstrzykiwane lub podawane na skórę lub do oka. Jeżeli nie można stosować leków alternatywnych, produkt należy stosować tylko po dokonaniu oceny medycznej i pod warunkiem ścisłej obserwacji pacjenta przez lekarza prowadzącego, w celu wykrycia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów
- **metformina**, lek stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2
- **doustne lub do implantacji hormonalne środki antykoncepcyjne** stosowane w celu zapobiegania ciąży
- **amlodypina, digoksyna, diltiazem, dyzopiramid, felodypina, flekainid, lidokaina, metoprolol, meksyletyna, nikardypina, nifedypina, propafenon, tymolol i werapamil**, leki stosowane w leczeniu chorób serca
- **bozentan**, lek stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego
- **apiksaban, edoksaban, rywaroksaban i warfaryna**, leki stosowane w zapobieganiu powstawania i leczeniu zakrzepów krwi
- **salmeterol**, lek stosowany w leczeniu astmy
- **atorwastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna, prawastatyna i rozuwastatyna**, leki zmniejszające stężenie cholesterolu
- **syldenafil i wardenafil**, leki stosowane w leczeniu impotencji i **tadalafil**, lek stosowany w leczeniu impotencji i nadciśnienia płucnego
- **trazodon**, lek stosowany w leczeniu depresji
- **cyklosporyna, syrolimus i takrolimus**, leki stosowane w celu kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego organizmu po przeszczepie
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, perfenazyna, rysperydon, tiorydazyna, zolpidem**, leki stosowane w leczeniu zaburzeń układu nerwowego
- **kolchicyna**, lek stosowany w leczeniu dny moczanowej
- **klopidogrel**, lek stosowany w celu zmniejszenia ryzyka powstania zakrzepów

→ **Należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków.

→ **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje wymienione lub jakiegokolwiek inne leki.**
Leczenia nie wolno przerywać bez skontaktowania się z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko.** Kobiety w ciąży nie powinny przyjmować leku Tybost razem z atazanawirem lub darunawirem. Ilość tych leków we krwi może zmniejszyć się podczas ciąży, co może uniemożliwić jego odpowiednie działanie.
- **Podczas przyjmowania leku Tybost nie należy karmić piersią.** Nie wiadomo, czy substancja czynna tego leku przenika do mleka ludzkiego.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety, zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.
- Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna **jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Niektórzy pacjenci zgłaszali zawroty głowy podczas przyjmowania leku Tybost z atazanawirem lub darunawirem. Jeżeli podczas przyjmowania leku Tybost wystąpią takie objawy, nie należy prowadzić pojazdów ani posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

Lek Tybost zawiera żółcień pomarańczową FCF(E110)

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma uczulenie na żółcień pomarańczową FCF (E110). Lek Tybost zawiera żółcień pomarańczową FCF, która może powodować reakcje alergiczne.

Lek Tybost zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Tybost

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka dla dorosłych:

- **Jedna tabletkę przyjmowana raz na dobę doustnie z pożywieniem.** Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletki.
- **Lek Tybost trzeba przyjmować z atazanawirem (300 mg) lub darunawirem (800 mg).**

Zalecana dawka dla młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat:

- **Jedna tabletkę przyjmowana raz na dobę doustnie z pożywieniem.** Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletki.
- W przypadku przyjmowania leku Tybost z **atazanawirem (300 mg)** u młodzieży, masa ciała **musi wynosić co najmniej 35 kg.**
- W przypadku stosowania leku Tybost z **darunawirem (800 mg)** u młodzieży, masa ciała **musi wynosić co najmniej 40 kg.**

Należy zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza. Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności. Nie należy zmieniać dawki leku dopóki nie zaleci tego lekarz.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tybost

W przypadku pomyłkowego przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Tybost, może zwiększyć się ryzyko działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4 tej ulotki).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

Pominięcie przyjęcia leku Tybost

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Tybost.

Jeśli pominięto dawkę i w przypadku przypomnienia sobie:

- **w ciągu 12 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Tybost, należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. Tabletkę należy zawsze przyjmować z pożywieniem. Następną dawkę przyjąć jak zwykle razem z atazanawirem lub darunawirem.
- **po 12 lub więcej godzinach** od normalnej pory przyjmowania leku Tybost, nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę z pożywieniem o zwykłej porze.

Nie przerywać przyjmowania leku Tybost

Nie przerywać przyjmowania leku Tybost bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie przyjmowania leku Tybost i atazanawiru lub darunawiru może zmniejszyć powodzenie przyszłego leczenia przepisanego przez lekarza.

Należy zawsze mieć wystarczającą ilość leku Tybost, aby nie pozostać bez leku. Gdy zapasy leku Tybost wyczerpują się, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas leczenia zakażenia HIV, nie zawsze można stwierdzić, czy niektóre z działań niepożądanych są spowodowane lekiem Tybost, czy innymi lekami przyjmowanymi w tym samym czasie, czy też samą chorobą HIV. Podczas przyjmowania leku Tybost z atazanawirem mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- nudności
- zażółcenie skóry i (lub) białkówki oczu (*żółtaczka*)

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- duże stężenie cukru we krwi (*hiperglikemia*)
- zwiększony apetyt, zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej
- ból głowy, zawroty głowy
- wymioty, biegunka, ból brzucha, problemy z trawieniem prowadzące do bólu po posiłkach (*niestrawność*), uczucie rozdęcia brzucha, wiatry (*wzdęcia*)
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (*hiperbilirubinemia*)

- wysypka
- trudności ze snem, niezwykle sny, senność, zmęczenie

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- krew w moczu (*krwiomocz*)
- białko w moczu (*białkomocz*)
- uczucie przygnębienia
- swędzenie
- ból mięśni, osłabienie
- kamienie nerkowe
- gorączka
- zaburzenia snu

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Więcej informacji o działaniach niepożądanych atazanawiru lub darunawiru, patrz ulotki dla pacjenta tych leków.

5. Jak przechowywać lek Tybost

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po: {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tybost

Substancją czynną leku jest kobicystat. Każda tabletkowa powlekana zawiera 150 mg kobicystatu.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna (E460), krzemionka (E551).

Otoczka

Żółcień pomarańczowa FCF (E110), makrogol 3350 (E1521), alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany) (E1203), talk (E553b), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172) (patrz punkt 2 tej ulotki).

Jak wygląda lek Tybost i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Tybost to pomarańczowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, z wytłoczonym na jednej stronie tabletki oznakowaniem „GSI” i gładką powierzchnią na drugiej stronie tabletki.

Lek Tybost dostępny jest w butelkach zawierających 30 tabletek (z saszetką lub pojemnikiem z osuszającym żelem krzemionkowym, który musi być przechowywany w butelce w celu ochrony tabletek). Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zewnętrzne zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.