

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tybost 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg cobicistat.

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις

Κάθε δισκίο περιέχει 59 μικρογραμμάρια sunset yellow FCF (E110).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο πορτοκαλί χρώματος, διαμέτρου 10,3 mm, που φέρει στη μία πλευρά του δισκίου χαραγμένη την ένδειξη «GSI» και δεν φέρει καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tybost ενδείκνυται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής του atazanavir 300 mg μία φορά την ημέρα ή του darunavir 800 mg μία φορά την ημέρα ως μέρος αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1):

- με βάρος τουλάχιστον 35 kg σε συγχορήγηση με atazanavir ή
- με βάρος τουλάχιστον 40 kg σε συγχορήγηση με darunavir.

Βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 5.1 και 5.2.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναλαμβάνει γιατρός με εμπειρία στο χειρισμό λοιμώξεων από τον ιό HIV.

Δοσολογία

Το Tybost χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με atazanavir ή darunavir, επομένως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του atazanavir ή του darunavir.

Το Tybost πρέπει να λαμβάνεται από στόματος, μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή.

Οι δόσεις του Tybost και του συγχορηγούμενου αναστολέα πρωτεάσης, atazanavir ή darunavir, παρουσιάζονται στους Πίνακες 1 και 2.

Πίνακας 1: Δοσολογικά σχήματα για ενήλικες

Δόση του Tybost	Δόση του αναστολέα πρωτεάσης του HIV-1
150 mg μία φορά την ημέρα	Atazanavir 300 mg μία φορά την ημέρα
	Darunavir 800 mg μία φορά την ημέρα

Πίνακας 2: Δοσολογικά σχήματα για εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος ≥ 35 kg

Σωματικό βάρος (kg)	Δόση Tybost	Δόση αναστολέα πρωτεάσης του HIV-1
≥ 40	150 mg μία φορά την ημέρα	Atazanavir 300 mg μία φορά την ημέρα Darunavir 800 mg μία φορά την ημέρα
35 έως < 40	150 mg μία φορά την ημέρα	Atazanavir 300 mg μία φορά την ημέρα

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Tybost εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Tybost μαζί με τροφή όσο το δυνατό συντομότερα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό του πρόγραμμα σε συνδυασμό με atazanavir ή darunavir. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Tybost για περισσότερο από 12 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία βάσει των οποίων να προταθεί δόση για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του cobicistat για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Το cobicistat δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση, επομένως, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για αυτούς τους ασθενείς.

Το cobicistat έχει καταδειχθεί ότι μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης λόγω αναστολής της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης. Το cobicistat δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 70 ml/min εάν οποιοσδήποτε συγχορηγούμενος παράγοντας (π.χ. emtricitabine, λαμβουδίνη, tenofovir disoproxil ή adefovir) απαιτεί προσαρμογή της δόσης με γνώμονα την κάθαρση κρεατινίνης. Βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του cobicistat σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία B). Το cobicistat δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία C). Συνεπώς, η χρήση του Tybost δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του cobicistat με συγχορήγηση atazanavir σε παιδιά ηλικίας 0 έως κάτω των 12 ετών ή με βάρος κάτω των 35 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του cobicistat με συγχορήγηση darunavir σε παιδιά ηλικίας 0 έως κάτω των 12 ετών ή με βάρος κάτω των 40 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Tybost πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος, μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο δεν πρέπει να μασιέται ή να σπάζεται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με τα φαρμακευτικά προϊόντα που εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A για την κάθαρση και για τα οποία οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά ή/και απειλητικά για τη ζωή συμβάντα. Συνεπώς, το Tybost δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5):

- ανταγωνιστές άλφα 1-αδρενεργικών υποδοχέων: αλφουζοσίνη
- αντιαρρυθμικά: αμιωδαρόνη, κινιδίνη
- παράγωγα ερυσιβόδους ολύρας: διυδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη
- αναστολείς της HMG Co-A αναγωγάσης: λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη
- νευροληπτικά/αντιψυχωσικά: πιμοζίδη, λουρασιδόνη
- αναστολείς της PDE-5: σιλденаφίλη για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης
- ηρεμιστικά/υπνωτικά: χορηγούμενη από του στόματος μιδαζολάμη, τριαζολάμη

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A λόγω της πιθανότητας απώλειας της θεραπευτικής δράσης. Συνεπώς, το Tybost δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5):

- αντιεπιληπτικά: καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη
- αντιμυκοβακτηριακά: ριφαμπικίνη
- φυτικά προϊόντα: St. John's wort (*Hypericum perforatum*/υπερικό/βαλσαμόχορτο)

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με ετεξλική δαβιγατράνη, ένα υπόστρωμα P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το cobicistat είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A βάσει μηχανισμού και είναι ένα υπόστρωμα του CYP3A.

Αυξημένες συγκεντρώσεις φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A στο πλάσμα (συμπεριλαμβανομένου του atazanavir και του darunavir) παρατηρούνται κατά τη συγχορήγηση με το cobicistat. Υψηλότερες συγκεντρώσεις των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες ή παρατεταμένες θεραπευτικές δράσεις ή ανεπιθύμητες ενέργειες. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A, αυτές οι υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί δυνητικά να οδηγήσουν σε σοβαρά και/ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα (βλ. παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση του cobicistat με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν δραστικό(ούς) μεταβολίτη(ες) ο(οι) οποίοι(οι) σχηματίζεται(ονται) από το CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτού(ών) του(ων) δραστικού(ών) μεταβολίτη(ών), οδηγώντας δυνητικά σε απώλεια της θεραπευτικής επίδρασης.

Η συγχορήγηση του cobicistat με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A αντενδείκνυται ή δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5) διότι οι μειωμένες συγκεντρώσεις του cobicistat στο πλάσμα θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε επίπεδα πλάσματος που είναι ανεπαρκή για την επίτευξη επαρκούς φαρμακοκινητικής ενίσχυσης του atazanavir ή του darunavir.

Η συγχορήγηση του cobicistat με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A μπορεί να μειώσει την κάθαρση του cobicistat, οδηγώντας σε αυξημένες συγκεντρώσεις του cobicistat στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Το cobicistat είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6 και μεταβολίζεται, σε μικρότερο βαθμό, από το CYP2D6. Η συγχορήγηση με το cobicistat μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις

φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2D6 στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Το cobicistat αναστέλλει τους μεταφορείς P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 και OATP1B3. Η συγχορήγηση του cobicistat σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υποστρώματα αυτών των μεταφορέων ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντίθετα από το ritonavir, το cobicistat δεν είναι επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1. Κατά την αλλαγή του φαρμακοκινητικού ενισχυτή από το ritonavir στο cobicistat, απαιτείται προσοχή κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων της θεραπείας με το cobicistat, ιδίως εάν δόσεις οποιονδήποτε συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων έχουν τιτλοποιηθεί ή προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της χρήσης του ritonavir ως φαρμακοκινητικού ενισχυτή (βλ. παράγραφο 4.5)

Απαιτήσεις αντισύλληψης

Οι συγκεντρώσεις της αιθινυλοιστραδιόλης στο πλάσμα μειώνονται μετά από τη συγχορήγηση δροσπιρενόνης/αιθινυλοιστραδιόλης με darunavir/cobicistat. Συνιστώνται εναλλακτικά ή επιπρόσθετα μέτρα αντισύλληψης όταν συγχορηγούνται αντισυλληπτικά που βασίζονται σε οιστρογόνα με darunavir/cobicistat.

Οι συγκεντρώσεις της δροσπιρενόνης στο πλάσμα αυξάνονται μετά από τη χορήγηση δροσπιρενόνης/αιθινυλοιστραδιόλης με atazanavir/cobicistat ή με darunavir/cobicistat. Εάν συγχορηγηθεί δροσπιρενόνη/αιθινυλοιστραδιόλη με atazanavir/cobicistat ή darunavir/cobicistat, συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της πιθανότητας εμφάνισης υπερκαλαιμίας.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για να γίνουν συστάσεις σχετικά με τη χρήση atazanavir/cobicistat ή darunavir/cobicistat με άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές μορφές αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση του Tybost και αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων

Το Tybost πρέπει να συγχορηγείται είτε με atazanavir 300 mg μία φορά την ημέρα είτε με darunavir 800 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για τη χρήση του cobicistat είτε με atazanavir είτε με darunavir όταν χρησιμοποιείται σε οποιαδήποτε άλλο δοσολογικό σχήμα. Δεδομένα για την αντιική αποτελεσματικότητα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες είναι διαθέσιμα για το atazanavir ενισχυμένο με cobicistat, αλλά όχι για το darunavir ενισχυμένο με cobicistat (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Το Tybost δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής οποιουδήποτε άλλου αναστολέα πρωτεάσης του HIV-1 ή οποιουδήποτε άλλου αντιρετροϊκού φαρμακευτικού προϊόντος που απαιτεί ενίσχυση καθώς δεν έχουν τεκμηριωθεί δοσολογικές συστάσεις για τέτοια συγχορήγηση και μπορεί να προκληθεί ανεπαρκές επίπεδο του(ων) αντιρετροϊκού(ών) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων) στο πλάσμα, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη αντοχής (βλ. παράγραφο 4.2).

Το cobicistat συγχορηγούμενο με atazanavir ή darunavir δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν άλλο αντιρετροϊκό παράγοντα που απαιτεί φαρμακοκινητική ενίσχυση μέσω συγχορήγησης με έναν αναστολέα του CYP3A4 για να φθάσει τις επιθυμητές θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα (δηλ., έναν άλλο αναστολέα πρωτεάσης). Δεν έχουν τεκμηριωθεί δοσολογικές συστάσεις για τέτοιους συνδυασμούς και η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει μειωμένες συγκεντρώσεις του atazanavir, του darunavir ή/και των άλλων αντιρετροϊκών παραγόντων που απαιτούν φαρμακοκινητική ενίσχυση στο πλάσμα, οδηγώντας σε απώλεια αντιικής δραστηριότητας και ανάπτυξη αντοχής.

Το Tybost δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν cobicistat ή με ritonavir λόγω παρόμοιων δράσεων του cobicistat και του ritonavir στο CYP3A.

Επιδράσεις στην εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης

Το cobicistat έχει καταδειχθεί ότι μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης λόγω αναστολής της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης. Αυτή η επίδραση στην κρεατινίνη ορού, η οποία οδηγεί σε μια μείωση στην εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το cobicistat χορηγείται σε ασθενείς στους οποίους η εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για να καθοδηγήσει απόψεις της κλινικής διαχείρισής τους, συμπεριλαμβανομένης της προσαρμογής δόσεων των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Το Tybost δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 70 ml/min εάν ένας ή περισσότεροι συγχορηγούμενος(οι) παράγοντας(ες) απαιτεί(ούν) προσαρμογή της δόσης με γνώμονα την κάθαρση κρεατινίνης (π.χ. emtricitabine, λαμβουδίνη, tenofovir disoproxil ή adefovir). Βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2.

Επί του παρόντος υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τον προσδιορισμό του εάν η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil και του cobicistat συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με αγωγές που περιλαμβάνουν tenofovir disoproxil χωρίς cobicistat.

Ηπατική νόσος

Το cobicistat δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία C). Συνεπώς, η χρήση του Tybost δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Κύηση

Η θεραπεία με cobicistat και atazanavir ή darunavir κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης έχει καταδειχθεί ότι οδηγεί σε χαμηλότερη έκθεση στο atazanavir ή στο darunavir σε σύγκριση με την περίοδο μετά τον τοκετό. Τα επίπεδα του cobicistat μειώνονται, με πιθανό αποτέλεσμα να μην παρέχεται επαρκής ενίσχυση. Η σημαντική μείωση της έκθεσης στο atazanavir ή στο darunavir ενδέχεται να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και σε αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης HIV λοίμωξης από τη μητέρα στο παιδί. Επομένως, δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με cobicistat και atazanavir ή darunavir κατά τη διάρκεια της κύησης και οι γυναίκες που μένουν έγκυες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με cobicistat και atazanavir ή darunavir θα πρέπει να πραγματοποιούν μετάβαση σε εναλλακτικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.6). Ένα πιθανό εναλλακτικό σχήμα είναι η χορήγηση darunavir σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ritonavir.

Έκδοχα

Το Tybost περιέχει την αζωχρωστική ουσία sunset yellow FCF (E110), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το cobicistat είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A βάσει μηχανισμού και είναι ένα υπόστρωμα του CYP3A. Αυξημένες συγκεντρώσεις φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A στο πλάσμα (συμπεριλαμβανομένου του atazanavir και του darunavir) παρατηρούνται κατά τη συγχορήγηση με το cobicistat. Η συγχορήγηση του cobicistat με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν δραστικό(ούς) μεταβολίτη(ες) ο(οι) οποίος(οι) σχηματίζεται(ονται) από το CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτού(ών) του(ων) δραστικού(ών) μεταβολίτη(ών), οδηγώντας δυνητικά σε απώλεια της θεραπευτικής επίδρασης (βλ. παράγραφο 4.4).

Το cobicistat είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6 και μεταβολίζεται, σε μικρότερο βαθμό, από το CYP2D6. Η συγχορήγηση με το cobicistat μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2D6 στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Το cobicistat αναστέλλει τους μεταφορείς P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 και OATP1B3. Η συγχορήγηση του Tybost με φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υποστρώματα αυτών των μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Το cobicistat δεν αναμένεται ότι θα αναστέλλει το CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ή CYP2C19.

Το cobicistat δεν αναμένεται ότι θα επάγει το CYP3A4 ή την P-gp (MDR1).

Αντίθετα από το ritonavir, το cobicistat δεν είναι επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1. Κατά την αλλαγή του φαρμακοκινητικού ενισχυτή από το ritonavir στο cobicistat, απαιτείται προσοχή κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων της θεραπείας με το Tybost, ιδίως εάν δόσεις οποιωνδήποτε συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων έχουν τιτλοποιηθεί ή προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της χρήσης του ritonavir ως φαρμακοκινητικού ενισχυτή (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση αντενδείκνυται

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται εκτεταμένα από το CYP3A και έχουν υψηλό μεταβολισμό πρώτης διόδου φαίνεται ότι είναι τα πλέον ευαίσθητα σε μεγάλες αυξήσεις στην έκθεση όταν συγχορηγούνται με το cobicistat. Η συγχορήγηση του cobicistat με φαρμακευτικά προϊόντα όπως διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, εργομετρίνη, χορηγούμενη από του στόματος μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αμιοδαρόνη, κινιδίνη, πιμοζίδη, λουρασιδόνη, αλφουζοσίνη, σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη και σιλденаφίλη, τα οποία εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A για κάθαρση και για τα οποία οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα συσχετίζονται με σοβαρά ή/και απειλητικά για τη ζωή συμβάντα αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση του cobicistat με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A (όπως St. John's wort (*Hypericum perforatum*), ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη) ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις του cobicistat στο πλάσμα και κατά συνέπεια εκείνων του υπό ενίσχυση atazanavir ή darunavir, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και πιθανή ανάπτυξη αντοχής (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση δεν συνιστάται

Η συγχορήγηση του cobicistat με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι έως ασθενείς επαγωγείς του CYP3A ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση του cobicistat στο πλάσμα και κατά συνέπεια εκείνης του υπό ενίσχυση atazanavir ή darunavir, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και πιθανή ανάπτυξη αντοχής. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, ετραβιρίνη, εφαβιρένζη, νεβιραπίνη και βοσεντάνη (βλ. Πίνακα 3).

Η συγχορήγηση του cobicistat με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη συγκέντρωση του cobicistat στο πλάσμα. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη και βορικοναζόλη (βλ. Πίνακα 3).

Το cobicistat συγχορηγούμενο με atazanavir ή darunavir δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν άλλο αντιρετροϊκό παράγοντα που απαιτεί φαρμακοκινητική ενίσχυση μέσω συγχορήγησης με έναν αναστολέα του CYP3A4 για να φθάσει τις επιθυμητές θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα (δηλ., έναν άλλο αναστολέα πρωτεάσης). Δεν έχουν τεκμηριωθεί δοσολογικές συστάσεις για τέτοιους συνδυασμούς και η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει μειωμένες συγκεντρώσεις του

atazanavir, του darunavir ή/και των άλλων αντιρετροϊκών παραγόντων που απαιτούν φαρμακοκινητική ενίσχυση στο πλάσμα, οδηγώντας σε απώλεια αντιικής δραστηριότητας και ανάπτυξη αντοχής.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις του cobicistat και πιθανών συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 3 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔»). Αυτές οι αλληλεπιδράσεις βασίζονται είτε σε μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων είτε σε προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις λόγω του αναμενόμενου μεγέθους της αλληλεπίδρασης και της πιθανότητας σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών ή απώλειας της αποτελεσματικότητας.

Για πρόσθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων με το atazanavir ή το darunavir, συμβουλευθείτε την αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος όταν χρησιμοποιείται το Tybost.

Πίνακας 3: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του cobicistat και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχωρήγηση με cobicistat 150 mg και atazanavir ή darunavir
ANTIPETPOΪKA		
Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)		
Tenofovir disoproxil ¹	Η συγχωρήγηση του tenofovir disoproxil με το cobicistat αναμένεται να αυξήσει τη συγκέντρωση του tenofovir στο πλάσμα. Tenofovir: AUC: ↑ 23% C _{max} : ↑ 55%	Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική και δεν απαιτεί προσαρμογή της δόσης του tenofovir disoproxil.
Μη-νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)		
Efavirenz (600 mg εφάπαξ δόση)	Η συγχωρήγηση του efavirenz και του cobicistat αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του cobicistat στο πλάσμα. Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 13% C _{min} : Δ/καθ.	Οι συγκεντρώσεις του atazanavir ή του darunavir στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν ως συνέπεια μιας μείωσης των συγκεντρώσεων του cobicistat στο πλάσμα, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη αντοχής. Η συγχωρήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Ετραβιρίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγχωρήγηση της ετραβιρίνης και του cobicistat αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του cobicistat στο πλάσμα.	Οι συγκεντρώσεις του atazanavir ή του darunavir στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν ως συνέπεια μιας μείωσης των συγκεντρώσεων του cobicistat στο πλάσμα, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη αντοχής. Η συγχωρήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C_{max}, C_{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με cobicistat 150 mg και atazanavir ή darunavir
Νεβιραπίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Η συγχορήγηση της νεβιραπίνης και του cobicistat αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του cobicistat στο πλάσμα.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της νεβιραπίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν όταν συγχορηγείται με το cobicistat.</p>	Οι συγκεντρώσεις του atazanavir ή του darunavir στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν ως συνέπεια μιας μείωσης των συγκεντρώσεων του cobicistat στο πλάσμα, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη αντοχής. Η συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Ριλπιβιρίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Η συγχορήγηση της ριλπιβιρίνης και του cobicistat αναμένεται να αυξήσει τη συγκέντρωση της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα.</p> <p>Η ριλπιβιρίνη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη συγκέντρωση του cobicistat στο πλάσμα.</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ριλπιβιρίνης όταν τα atazanavir/cobicistat ή darunavir/cobicistat χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με ριλπιβιρίνη.
Ανταγωνιστές του CCR5		
Maraviroc	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Το maraviroc είναι ένα υπόστρωμα του CYP3A και η συγκέντρωσή του στο πλάσμα αυξάνεται όταν συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A.</p>	Όταν συγχορηγείται το maraviroc και το Tybost οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν maraviroc 150 mg δύο φορές την ημέρα. Για περισσότερες λεπτομέρειες, συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το maraviroc.
ΑΝΤΙΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντιμυκητιασικά		
Κετοконаζόλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της κετοконаζόλης ή/και του cobicistat ενδέχεται να αυξηθούν με τη συγχορήγηση του cobicistat.</p>	Όταν η κετοконаζόλη χορηγείται μαζί με Tybost, η μέγιστη ημερήσια δόση της κετοконаζόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg την ημέρα. Επιβάλλεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με cobicistat 150 mg και atazanavir ή darunavir
<p>Ιτρακοναζόλη Βορικοναζόλη Ποσακοναζόλη Φλουκοναζόλη</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της ιτρακοναζόλης, φλουκοναζόλης και της ποσακοναζόλης ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με cobicistat.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης ενδέχεται να αυξηθούν ή να μειωθούν όταν συγχορηγείται με cobicistat.</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση με το Tybost.</p> <p>Όταν χορηγείται μαζί με cobicistat, η μέγιστη ημερήσια δόση της ιτρακοναζόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg την ημέρα.</p> <p>Η βορικοναζόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εκτός εάν το πιθανό όφελος θεωρείται ότι υπερσκελίζει τους κινδύνους που σχετίζονται με την απρόβλεπτη επίδραση στις συγκεντρώσεις πλάσματος.</p>
Αντιμυκοβακτηριακά		
<p>Ριφαμπουτίνη (150 mg κάθε δεύτερη ημέρα)/Elvitegravir (150 mg μία φορά την ημέρα)/Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)</p>	<p>Η συγχορήγηση ριφαμπουτίνης, ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του cobicistat στο πλάσμα.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 66%</p> <p>Ριφαμπουτίνη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>25-O-δεσακετυλο-ριφαμπουτίνη: AUC: ↑ 525% C_{max}: ↑ 384% C_{min}: ↑ 394%</p>	<p>Η συγχορήγηση του cobicistat και της ριφαμπουτίνης δεν συνιστάται. Εάν απαιτείται ο συνδυασμός, η συνιστώμενη δόση της ριφαμπουτίνης είναι 150 mg 3 φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες ημέρες (για παράδειγμα, Δευτέρα-Τετάρτη-Παρασκευή). Επιβάλλεται αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετιζόμενες με τη ριφαμπουτίνη, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της ραγοειδίτιδας, λόγω της αναμενόμενης αύξησης της έκθεσης στη δεσακετυλο-ριφαμπουτίνη. Η περαιτέρω μείωση της δόσης της ριφαμπουτίνης δεν έχει μελετηθεί. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μια δόση των 150 mg δύο φορές την εβδομάδα ενδέχεται να μην παρέχει βέλτιστη έκθεση στη ριφαμπουτίνη, οδηγώντας έτσι σε κίνδυνο αντοχής στη ριφαμπουτίνη και θεραπευτική αποτυχία.</p>
Μακρολιδικά αντιβιοτικά		
<p>Κλαριθρομυκίνη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το cobicistat.</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το cobicistat. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά αντιβιοτικά για τη συγχορήγηση με atazanavir/cobicistat.</p> <p>Συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του atazanavir για δοσολογικές συστάσεις.</p> <p>Όταν η κλαριθρομυκίνη συγχορηγείται με darunavir/cobicistat, συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του darunavir για δοσολογικές συστάσεις.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με cobicistat 150 mg και atazanavir ή darunavir
ANTINEOΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ		
<p>Δασατινίμπη Νιλοτινίμπη Βινβλαστίνη Βινκριστίνη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με το cobicistat.</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με το Tybost οδηγώντας στο ενδεχόμενο για αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται συνήθως με αυτά τα αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.</p>
ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ		
Κορτικοστεροειδή		
<p>Κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A (περιλαμβάνεται η βηταμεθαζόνη, η βουδεσονίδη, η φλουτικαζόνη, η μομεταζόνη, η πρεδνιζόνη και η τριαμσινολόνη).</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το cobicistat, με αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση του cobicistat με κορτικοστεροειδή τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. με προπιονική φλουτικαζόνη ή με άλλα εισπνεόμενα ή ρινικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή) ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων.</p> <p>Δεν συνιστάται η συγχορήγηση κορτικοστεροειδών που μεταβολίζονται από το CYP3A, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου και σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις από τα κορτικοστεροειδή. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών κορτικοστεροειδών, τα οποία εξαρτώνται λιγότερο από τον μεταβολισμό από το CYP3A, π.χ. χρήση εισπνεόμενης ή ρινικά χορηγούμενης βεκλομεθαζόνης, ιδιαίτερα σε περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης.</p> <p>Κατά τη συγχορήγηση δερματικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών ευαίσθητων στην αναστολή του CYP3A, ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης του κορτικοστεροειδούς για καταστάσεις ή χρήσεις που αυξάνουν τη συστηματική απορρόφησή του.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με cobicistat 150 mg και atazanavir ή darunavir
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ		
Μετφορμίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Το cobicistat αναστέλλει αναστρέψιμα το MATE1 και οι συγκεντρώσεις της μετφορμίνης ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγείται με cobicistat.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς και προσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης σε ασθενείς που παίρνουν Tybost.
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Μεθαδόνη	Μεθαδόνη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης.
Βουπρενορφίνη/Ναλοξόνη	Βουπρενορφίνη: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Ναλοξόνη: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του cobicistat.
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Δροσπιρενόνη/Αιθινυλοιστραδιόλη (3 mg/0,02 mg εφάπαξ δόση)/ Darunavir (800 mg μία φορά την ημέρα)/Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)	Δροσπιρενόνη: AUC: ↑ 58% C _{max} : ↔ C _{min} : Δ/υπολ. Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↓ 30% C _{max} : ↔ C _{min} : Δ/υπολ.	Οι συγκεντρώσεις της αιθινυλοιστραδιόλης στο πλάσμα μειώνονται μετά από συγχορήγηση δροσπιρενόνης/αιθινυλοιστραδιόλης με darunavir/cobicistat. Συνιστώνται εναλλακτικά ή επιπρόσθετα μέτρα αντισύλληψης όταν συγχορηγούνται αντισυλληπτικά που βασίζονται σε οιστρογόνα με darunavir/cobicistat. Οι συγκεντρώσεις της δροσπιρενόνης στο πλάσμα αυξάνονται μετά από συγχορήγηση δροσπιρενόνης/αιθινυλοιστραδιόλης με darunavir/cobicistat. Εάν συγχορηγείται δροσπιρενόνη/αιθινυλοιστραδιόλη με darunavir/cobicistat συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της πιθανότητας εμφάνισης υπερκαλιαιμίας.
Δροσπιρενόνη/Αιθινυλοιστραδιόλη (3 mg/0,02 mg εφάπαξ δόση)/ Atazanavir (300 mg μία φορά την ημέρα)/Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)	Δροσπιρενόνη: AUC: ↑ 130% C _{max} : ↔ C _{min} : Δ/υπολ. Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : Δ/υπολ.	Οι συγκεντρώσεις της δροσπιρενόνης στο πλάσμα αυξάνονται μετά από συγχορήγηση δροσπιρενόνης/αιθινυλοιστραδιόλης με atazanavir/cobicistat. Εάν συγχορηγείται δροσπιρενόνη/αιθινυλοιστραδιόλη με atazanavir/cobicistat συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της πιθανότητας εμφάνισης υπερκαλιαιμίας.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C_{max}, C_{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με cobicistat 150 mg και atazanavir ή darunavir
Νοργεστιμάτη/Αιθινυλοιστραδιόλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της νοργεστιμάτης ενδέχεται να επηρεαστούν κατά τη συγχορήγηση με το cobicistat.</p>	<p>Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για να γίνουν συστάσεις σχετικά με τη χρήση της darunavir/cobicistat ή atazanavir/cobicistat με άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά εκτός της δροσπιρενόνης/αιθινυλοιστραδιόλης.</p> <p>Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές μορφές αντισύλληψης.</p>
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ		
Δισοπυραμίδη Φλεκαϊνίδη Συστηματική λιδοκαΐνη Μεξιλετίνη Προπαφενόνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με cobicistat.</p>	<p>Επιβάλλεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση αυτών των αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων με το Tybost.</p>
Διγοξίνη (0,5 mg εφάπαξ δόση)/Cobicistat (150 mg πολλαπλές δόσεις)	<p>Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγείται με cobicistat.</p> <p>Διγοξίνη: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41% C_{min}: Δ/καθ.</p>	<p>Η ανώτατη συγκέντρωση της διγοξίνης αυξάνεται όταν συγχορηγείται με Tybost. Πρέπει να συνταγογραφείται αρχικά η χαμηλότερη δόση διγοξίνης. Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται και να χρησιμοποιούνται για την τιτλοποίηση της δόσης της διγοξίνης προκειμένου να λαμβάνονται τα επιθυμητά κλινικά αποτελέσματα.</p>
ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ		
Μετοπρολόλη Τιμολόλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των βήτα-αποκλειστών ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με cobicistat.</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση και ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης όταν αυτοί οι βήτα-αποκλειστές συγχορηγούνται με το Tybost.</p>
Αμλοδιπίνη Διλτιαζέμη Φελοδιπίνη Νικαρδιπίνη Νιφεδιπίνη Βεραπαμίλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με cobicistat.</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συγχορηγούνται με το Tybost.</p>
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ		
Βοσεντάνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Η συγχορήγηση βοσεντάνης με το cobicistat μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις του cobicistat στο πλάσμα.</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις του atazanavir ή του darunavir στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν ως συνέπεια μιας μείωσης των συγκεντρώσεων του cobicistat στο πλάσμα, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη αντοχής.</p> <p>Η συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με cobicistat 150 mg και atazanavir ή darunavir
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Δαβιγατράνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Η συγχορήγηση με το Tybost ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις δαβιγατράνης στο πλάσμα, με επιδράσεις παρόμοιες με αυτές που συναντώνται με άλλους ισχυρούς αναστολείς P-gp.</p>	Αντενδείκνυται η συγχορήγηση της δαβιγατράνης με το cobicistat.
Απιξαβάνη Ριβαροξαβάνη Εδοξαβάνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Η συγχορήγηση με το cobicistat ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις του άμεσου από του στόματος αντιπηκτικού (DOAC) στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.</p>	Αντενδείκνυται η συγχορήγηση της απιξαβάνης, της ριβαροξαβάνης ή της εδοξαβάνης με το Tybost.
Βαρφαρίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης ενδέχεται να επηρεαστούν κατά τη συγχορήγηση με το cobicistat.</p>	Συνιστάται η παρακολούθηση της διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR) κατά τη συγχορήγηση με το Tybost.
ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ		
Κλοπιδογρέλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Η συγχορήγηση της κλοπιδογρέλης με το cobicistat αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης στο πλάσμα, οι οποίες μπορεί να μειώσουν την αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης.</p>	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της κλοπιδογρέλης με το cobicistat.
Πρασουγρέλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Το cobicistat δεν αναμένεται να έχει κλινικά σχετική επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του δραστικού μεταβολίτη της πρασουγρέλης.</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της πρασουγρέλης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με cobicistat 150 mg και atazanavir ή darunavir
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη (200 mg δύο φορές την ημέρα)/Elvitegravir (150 mg μία φορά την ημέρα)/Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Η συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης, ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του cobicistat στο πλάσμα.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{max}: ↓ 72% C_{min}: ↓ 90%</p> <p>Καρβαμαζεπίνη: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↑ 40% C_{min}: ↑ 51%</p> <p>Καρβαμαζεπίνη-10,11-εποξειδική: AUC: ↓ 35% C_{max}: ↓ 27% C_{min}: ↓ 41%</p>	<p>Η καρβαμαζεπίνη, ισχυρός επαγωγέας του CYP3A, μειώνει τις συγκεντρώσεις του cobicistat στο πλάσμα και αυτές των atazanavir ή darunavir, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη αντοχής. Η συγχορήγηση του cobicistat με καρβαμαζεπίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ		
Σαλμετερόλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Η συγχορήγηση της σαλμετερόλης με το cobicistat ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα.</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα συσχετίζονται με το ενδεχόμενο για σοβαρές ή/και απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις.</p> <p>Η συγχορήγηση της σαλμετερόλης και του Tybost δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CO-A ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
Φλουβαστατίνη Πιταβαστατίνη Πραβαστατίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις των αναστολέων της HMG Co-A αναγωγής στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με cobicistat.</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της πιταβαστατίνης, φλουβαστατίνης ή πραβαστατίνης αναμένεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με atazanavir/cobicistat ή darunavir/cobicistat.</p> <p>Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του cobicistat με πιταβαστατίνη.</p> <p>Συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του atazanavir ή του darunavir για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε συνδυασμό με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με cobicistat 150 mg και atazanavir ή darunavir
Ροσουβαστατίνη (10 mg εφάπαξ δόση)/Atazanavir (300 mg μία φορά την ημέρα)/Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Ροσουβαστατίνη: AUC: ↑ 242% C_{max}: ↑ 958% C_{min}: Δ/υπολ.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα αυξάνονται όταν συγχορηγείται με atazanavir/cobicistat.</p> <p>Όταν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση, δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση των 10 mg ροσουβαστατίνης ημερησίως και συνιστάται κλινική παρακολούθηση για την ασφάλεια (π.χ. μυοπάθεια).</p>
Ροσουβαστατίνη (10 mg εφάπαξ δόση)/Darunavir (800 mg μία φορά την ημέρα)/Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Ροσουβαστατίνη: AUC: ↑ 93% C_{max}: ↑ 277% C_{min}: Δ/υπολ.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα αυξάνονται όταν συγχορηγείται με darunavir/cobicistat.</p> <p>Συνιστάται να γίνεται έναρξη με τη χαμηλότερη συνιστώμενη δόση της ροσουβαστατίνης και τιτλοποίηση με βάση την κλινική ανταπόκριση, ενώ θα γίνεται κλινική παρακολούθηση για την ασφάλεια (π.χ. μυοπάθεια).</p>
Ατορβαστατίνη (10 mg εφάπαξ δόση)/Atazanavir (300 mg)/Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Ατορβαστατίνη: AUC: ↑ 822% C_{max}: ↑ 1785% C_{min}: Δ/υπολ.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα αυξάνονται όταν συγχορηγείται με atazanavir/cobicistat.</p> <p>Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με cobicistat 150 mg και atazanavir ή darunavir
Ατορβαστατίνη (10 mg εφάπαξ δόση)/Darunavir (800 mg)/Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)	Ατορβαστατίνη: AUC: ↑ 290% C _{max} : ↑ 319% C _{min} : Δ/υπολ. Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα αυξάνονται όταν συγχορηγείται με darunavir/cobicistat. Όταν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση, συνιστάται να γίνεται έναρξη με δόση 10 mg ατορβαστατίνης και τιτλοποίηση με βάση την κλινική ανταπόκριση ενώ θα γίνεται κλινική παρακολούθηση για την ασφάλεια (π.χ. μυοπάθεια).
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΥΠΟΥ-5 (PDE-5)		
Σιλденаφίλη Ταδαλαφίλη Βαρδεναφίλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι αναστολείς της PDE-5 μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A. Η συγχορήγηση με το cobicistat ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της σιλденаφίλης, της ταδαλαφίλης και της βαρδεναφίλης στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετιζόμενες με τους αναστολείς της PDE-5.	Η συγχορήγηση του Tybost με σιλденаφίλη για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Απαιτείται προσοχή, συμπεριλαμβανομένης της περίπτωσης να εξεταστεί μείωση της δόσης, κατά τη συγχορήγηση του Tybost με την ταδαλαφίλη για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, συνιστάται η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης σιλденаφίλης όχι περισσότερο από 25 mg σε 48 ώρες, βαρδεναφίλης όχι περισσότερο από 2,5 mg σε 72 ώρες ή ταδαλαφίλης όχι περισσότερο από 10 mg σε 72 ώρες με το Tybost.
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ		
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)		
Τραζοδόνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις της τραζοδόνης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με cobicistat.	Μπορεί να απαιτείται τιτλοποίηση της δόσης για τα περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα της κατηγορίας SSRI, όταν συγχορηγούνται με Tybost.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη Sirolimus Tacrolimus	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις αυτών των ανοσοκατασταλτικών ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με cobicistat.	Συνιστάται θεραπευτική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση με το Tybost.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με cobicistat 150 mg και atazanavir ή darunavir
ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ		
Περφεναζίνη Ρισπεριδόνη Θειοριδαζίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση νευροληπτικών με το cobicistat ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των νευροληπτικών στο πλάσμα.	Για αυτά τα νευροληπτικά, εξετάστε τη μείωση της δόσης του νευροληπτικού κατά τη συγχορήγηση με Tybost.
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
Βουσπιρόνη Χλωραζεπάτη Διαζεπάμη Εσταζολάμη Φλουραζεπάμη Ζολπιδέμη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις αυτών των ηρεμιστικών/υπνωτικών ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με cobicistat.	Για αυτά τα ηρεμιστικά/υπνωτικά, ενδέχεται να είναι απαραίτητη μια μείωση της δόσης και συνιστάται παρακολούθηση της συγκέντρωσης.
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΑΣ		
Κολχικίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις της κολχικίνης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγείται με cobicistat.	Μπορεί να απαιτούνται μειώσεις της δόσης της κολχικίνης. Το cobicistat δεν πρέπει να συγχορηγείται με κολχικίνη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Δ/καθ. = Δεν καθορίζεται

Δ/υπολ. = Δεν υπολογίστηκε

DOAC = άμεσο από του στόματος αντιπηκτικό

¹ Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με tenofovir disoproxil fumarate

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα με το cobicistat σε έγκυο γυναίκα.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα του cobicistat στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η θεραπεία με cobicistat και atazanavir ή darunavir κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλότερη έκθεση στο atazanavir ή στο darunavir, η οποία πιθανόν να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας και με αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης HIV λοίμωξης από τη μητέρα στο παιδί. Δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με cobicistat και atazanavir ή darunavir κατά τη διάρκεια της κύησης και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη θεραπεία με cobicistat και atazanavir ή darunavir θα πρέπει να πραγματοποιούν μετάβαση σε εναλλακτικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το cobicistat/οι μεταβολίτες απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του cobicistat/μεταβολίτες στο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, το Tybost δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τους ανθρώπους για την επίδραση του cobicistat στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις του cobicistat στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tybost δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί ζάλη κατά τη θεραπεία με σχήματα που περιείχαν cobicistat.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για το atazanavir ενισχυμένο με cobicistat ήταν συμβατές με το προφίλ ασφάλειας του atazanavir ενισχυμένου με ritonavir. Οι πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του atazanavir ενισχυμένου με cobicistat σχετίζονταν με αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης (βλ. Πίνακα 4).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Η ασφάλεια του cobicistat βασίζεται σε δεδομένα 144 εβδομάδων από μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με υπάρχουσα ενεργό θεραπεία κλινική Μελέτη φάσης 3 (GS-US-216-0114), στην οποία 692 πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση atazanavir ενισχυμένο με cobicistat (n = 344) ή atazanavir ενισχυμένο με ritonavir (n = 348) χορηγούμενο μαζί με συνδυασμό σταθερής δόσης emtricitabine και tenofovir disoproxil fumarate. Από αυτούς τους 692 ασθενείς, 613 (300 atazanavir/cobicistat και 313 atazanavir/ritonavir) και 496 (250 atazanavir/cobicistat και 246 atazanavir/ritonavir) έλαβαν τουλάχιστον 48 και 144 εβδομάδες θεραπείας, αντίστοιχα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του atazanavir ενισχυμένου με cobicistat κατά τη διάρκεια των 144 εβδομάδων εμπειρίας της κλινικής δοκιμής από τη Μελέτη GS-US-216-0114 παρατίθενται στον Πίνακα 4, πιο κάτω, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος του σώματος και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4: Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών του atazanavir ενισχυμένου με cobicistat βάσει της εμπειρίας των 144 εβδομάδων από τη Μελέτη φάσης 3 GS-US-216-0114

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Συχνές:	υπεργλυκαιμία, αυξημένη όρεξη
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	
Συχνές:	αϋπνία, ανώμαλα όνειρα
Όχι συχνές:	κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Συχνές:	κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία, δυσγευσία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i>	
Πολύ συχνές:	οφθαλμικός ίκτερος
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Πολύ συχνές:	ναυτία
Συχνές:	έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, μετεωρισμός, ξηροστομία
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	
Πολύ συχνές:	ίκτερος
Συχνές:	υπερχολερυθριναιμία

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές:	εξάνθημα
Όχι συχνές:	κνησμός
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Όχι συχνές:	μυαλγία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	
Όχι συχνές:	νεφρολιθίαση, αιματουρία, πρωτεϊνουρία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Συχνές:	κόπωση
Όχι συχνές:	πυρεξία, εξασθένιση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Νεφρική δυσλειτουργία

Το cobicistat έχει καταδειχθεί ότι μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης λόγω αναστολής της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης. Μια αύξηση από την τιμή κατά την έναρξη στην κρεατινίνη ορού αποκλειστικά λόγω της ανασταλτικής επίδρασης του cobicistat γενικά δεν υπερβαίνει τα 0,4 mg/dl.

Στη Μελέτη GS-US-216-0114, μειώσεις στην εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης παρατηρήθηκαν πρώιμα στη θεραπεία με cobicistat και στη συνέχεια σταθεροποιήθηκαν. Η μέση (\pm SD) μεταβολή στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) κατά τη μέθοδο Cockcroft-Gault μετά από 144 εβδομάδες θεραπείας ήταν $-15,1 \pm 16,5$ ml/min στην ομάδα του atazanavir ενισχυμένου με cobicistat συν συνδυασμό σταθερής δόσης emtricitabine και tenofovir disoproxil fumarate και $-8,0 \pm 16,8$ ml/min στην ομάδα του atazanavir ενισχυμένου με ritonavir συν συνδυασμό σταθερής δόσης emtricitabine και tenofovir disoproxil fumarate.

Επιδράσεις στο ήπαρ

Στη Μελέτη GS-US-216-0114, η υπερχοληρυθριναιμία ($> 1 \times$ ULN) ήταν συχνή: 97,7% στην ομάδα του atazanavir ενισχυμένου με cobicistat συν συνδυασμό σταθερής δόσης emtricitabine και tenofovir disoproxil fumarate και 97,4% στην ομάδα atazanavir ενισχυμένου με ritonavir συν συνδυασμό σταθερής δόσης emtricitabine και tenofovir disoproxil fumarate κατά τη διάρκεια 144 εβδομάδων θεραπείας. Ωστόσο, ένα υψηλότερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα ενίσχυσης με cobicistat είχε αυξήσεις στην ολική χολερυθρίνη $> 2 \times$ ULN από εκείνους στην ομάδα ενίσχυσης με ritonavir (88,0% έναντι 80,9%). Τα ποσοστά διακοπής του φαρμάκου της μελέτης λόγω σχετιζόμενων με τη χολερυθρίνη ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν χαμηλά και παρόμοια και στις δύο ομάδες (4,9% στην ομάδα ενίσχυσης με cobicistat και 4,0% στην ομάδα ενίσχυσης με ritonavir). Καταγράφηκε αύξηση $> 3 \times$ ULN στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ή στην ασπαρτική αμινοτρανσφεράση στο 12,8% των ατόμων στην ομάδα ενίσχυσης με cobicistat και στο 9,0% στην ομάδα ενίσχυσης με ritonavir.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του cobicistat αξιολογήθηκε σε 21 ιολογικά κατεσταλμένους παιδιατρικούς ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας από 12 έως < 18 ετών για 48 εβδομάδες σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης (GS-US-216-0128) με atazanavir (n = 14) ή darunavir (n = 7) ενισχυμένα με cobicistat συν δύο NRTIs. Στη μελέτη αυτή, το προφίλ ασφάλειας του cobicistat ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικες.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια του Tybost σε 73 ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR κατά τη μέθοδο Cockcroft-Gault 50-89 ml/min) οι οποίοι άλλαξαν φαρμακοκινητικό ενισχυτή από ritonavir σε cobicistat αξιολογήθηκε σε μια κλινική Μελέτη ανοικτής επισήμανσης (GS-US-236-0118) του atazanavir ή darunavir ενισχυμένου με cobicistat συν δύο NRTIs. Κατά την 96^η εβδομάδα, η μέση μεταβολή στην κρεατινίνη ορού ήταν $0,07 \pm 0,15$ mg/dl και η μέση μεταβολή στον eGFR κατά τη μέθοδο Cockcroft-Gault

ήταν $-6,2 \pm 9,07$ ml/min. Η επίδραση του cobicistat στην κρεατινίνη ορού και στον eGFR σε ασθενείς οι οποίοι άλλαξαν από ritonavir σε cobicistat στη Μελέτη GS-US-236-0118 ήταν συμβατή με την επίδραση στους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς στη Μελέτη GS-US-216-0114.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το cobicistat συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων καθώς και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με το cobicistat. Δεδομένου ότι το cobicistat συνδέεται σε υψηλό βαθμό στις πρωτεΐνες πλάσματος, είναι απίθανο ότι θα απομακρυνθεί σημαντικά μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναϊκής διύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Όλα τα άλλα θεραπευτικά προϊόντα, κωδικός ATC: V03AX03

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το cobicistat είναι ένας επιλεκτικός αναστολέας του κυτοχρώματος P450 της υποοικογένειας CYP3A βάσει μηχανισμού. Η αναστολή του μεσολαβούμενου από το CYP3A μεταβολισμού από το cobicistat ενισχύει τη συστηματική έκθεση των υποστρωμάτων του CYP3A (όπως το atazanavir ή darunavir) τα οποία έχουν περιορισμένη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα και σύντομη ημίσεια ζωή λόγω του εξαρτώμενου από το CYP3A μεταβολισμού.

Η επίδραση του cobicistat στη φαρμακοκινητική του atazanavir καταδείχθηκε στη φαρμακοκινητική υπομελέτη (n = 48) της Μελέτης φάσης 3 GS-US-216-0114, στην οποία ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη έλαβαν atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg ή atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg και στις δύο περιπτώσεις σε συνδυασμό με το συνδυασμό σταθερής δόσης emtricitabine και tenofovir disoproxil fumarate. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σταθεροποιημένης κατάστασης του atazanavir ήταν συγκρίσιμες όταν ενισχύθηκε με cobicistat έναντι ritonavir (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5: Φαρμακοκινητικές παράμετροι [μέση \pm SD (%CV)] του atazanavir στη φαρμακοκινητική υπομελέτη της Μελέτης φάσης 3 GS-US-216-0114

Φαρμακοκινητικές παράμετροι του atazanavir	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 22)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 26)
AUC _{tau} (μg·h/ml)	46,13 \pm 26,18 (56,8)	47,59 \pm 24,39 (51,2)
C _{max} (μg/ml)	3,91 \pm 1,94 (49,6)	4,76 \pm 1,94 (40,8)
C _{tau} (μg/ml)	0,80 \pm 0,72 (90,3)	0,85 \pm 0,72 (84,7)

^a Συν αγωγή υποβάθρου συνδυασμού σταθερής δόσης emtricitabine 200 mg και tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

Η φαρμακοκινητική ενισχυτική επίδραση του cobicistat στο darunavir αξιολογήθηκε στην κλινική Μελέτη φάσης 1 GS-US-216-0115 σε 31 υγιή άτομα στα οποία χορηγήθηκε darunavir 800 mg σε συνδυασμό με cobicistat 150 mg ή ritonavir 100 mg, όλα μία φορά την ημέρα, για 10 ημέρες. Οι

φαρμακοκινητικές παράμετροι σταθεροποιημένης κατάστασης του darunavir ήταν συγκρίσιμες όταν ενισχύθηκε με cobicistat έναντι ritonavir (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6: Φαρμακοκινητικές παράμετροι [μέση ± SD (%CV)] του darunavir 800 mg συγχρησιμοποιούμενου με cobicistat 150 mg ή ritonavir 100 mg μία φορά την ημέρα

Φαρμακοκινητικές παράμετροι του darunavir	Darunavir 800 mg + cobicistat 150 mg μία φορά την ημέρα (n = 31)	Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg μία φορά την ημέρα (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)

Αντιική δραστηριότητα *in vitro*

Το cobicistat δεν έχει ανιχνεύσιμη αντιική δραστηριότητα έναντι του HIV-1, HBV ή HCV και δεν ανταγωνίζεται την αντιική δράση των αναστολέων του HIV.

Κλινική εμπειρία

Δεδομένα για την αντιική αποτελεσματικότητα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες είναι διαθέσιμα για το atazanavir ενισχυμένο με cobicistat, αλλά όχι για το darunavir ενισχυμένο με cobicistat (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του cobicistat με atazanavir σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη αξιολογήθηκαν στην τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με υπάρχουσα ενεργό θεραπεία Μελέτη φάσης 3 GS-US-216-0114 σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη με εκτιμώμενη καθαροση κρεατινίνης κατά την έναρξη άνω των 70 ml/min οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι (n = 692).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg μία φορά την ημέρα είτε atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg μία φορά την ημέρα, το καθένα χορηγούμενο με σταθερή αγωγή υποβάθρου που περιείχε tenofovir disoproxil fumarate 300 mg και emtricitabine 200 mg χορηγούμενα ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση το επίπεδο HIV-1 RNA κατά το χρόνο της διαλογής (≤ 100.000 αντίγραφα/ml ή > 100.000 αντίγραφα/ml). Το ποσοστό ιολογικής ανταπόκρισης αξιολογήθηκε και στα δύο σκέλη θεραπείας και η ιολογική ανταπόκριση καθορίστηκε ως επίτευξη μη ανιχνεύσιμου ιικού φορτίου (< 50 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml). Οι ιοί ήταν γνωστό ότι ήταν ευαίσθητοι στο atazanavir, στην emtricitabine και στο tenofovir disoproxil fumarate κατά την έναρξη.

Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη και οι εκβάσεις της θεραπείας κατά την 48^η και 144^η εβδομάδα για τη Μελέτη GS-US-216-0114 παρουσιάζονται στους Πίνακες 7 και 8, αντίστοιχα.

Πίνακας 7: Δημογραφικά και κατά την έναρξη χαρακτηριστικά της νόσου πρωτοθεραπευόμενων με αντιρετροϊκή αγωγή ενηλίκων ατόμων με HIV-1 λοίμωξη στη Μελέτη GS-US-216-0114

	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)
Δημογραφικά χαρακτηριστικά		
Διάμεση ηλικία, έτη (ελάχ.-μέγ.)	36 (19-62)	37 (19-70)
Φύλο		
Άνδρας	83,4%	82,5%
Γυναίκα	16,6%	17,5%

	Atazanavir + cobicistat^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^a (n = 348)
Εθνικότητα		
Λευκός	57,6%	61,8%
Μαύρος ή αφρικανικής καταγωγής	18,9%	18,1%
Ασιάτης	12,8%	10,6%
Άλλο	10,8%	9,5%
Χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης		
Διάμεσος HIV-1 RNA log ₁₀ αντιγράφων/ml (εύρος) στο πλάσμα κατά την έναρξη της μελέτης	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Ποσοστό ατόμων με ικό φορτίο > 100.000 αντίγραφα/ml	38,4%	41,1%
Διάμεσος αριθμός κυττάρων CD4+ (εύρος) κατά την έναρξη της μελέτης, κύτταρα/mm ³	348 (1-1.075)	341 (10-1.455)
Ποσοστό ατόμων με αριθμό κυττάρων CD4+ ≤ 200 κύτταρα/mm ³	17,4%	16,4%

^a Συν αγωγή υποβάθρου συνδυασμού σταθερής δόσης emtricitabine 200 mg και tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

Πίνακας 8: Ιολογική έκβαση της τυχαιοποιημένης θεραπείας της Μελέτης GS-US-216-0114 κατά την 48^η και 144^η εβδομάδα

	48^η εβδομάδα^a		144^η εβδομάδα^b	
	Atazanavir + cobicistat^{στ} (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^{στ} (n = 348)	Atazanavir + cobicistat^{στ} (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^{στ} (n = 348)
Ιολογική επιτυχία				
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml	85%	87%	72%	74%
Διαφορά θεραπείας	-2,2% (95% CI = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% CI = -8,7%, 4,5%)	
Ιολογική αποτυχία^γ	6%	4%	8%	5%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο 48^{ης} ή 144^{ης} εβδομάδας	9%	9%	20%	21%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^δ	6%	7%	11%	11%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^ε	3%	2%	8%	10%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν το φάρμακο της μελέτης	0%	0%	< 1%	< 1%

^a Το παράθυρο 48^{ης} εβδομάδας είναι μεταξύ της 309^{ης} και της 378^{ης} ημέρας (συμπεριλαμβανομένης)

^b Το παράθυρο 144^{ης} εβδομάδας είναι μεταξύ της 967^{ης} και της 1.050^{ης} ημέρας (συμπεριλαμβανομένης)

^γ Περιλαμβάνει άτομα που είχαν ≥ 50 αντίγραφα/ml στα παράθυρα της 48^{ης} ή 144^{ης} εβδομάδας· άτομα που διέκοψαν πρώιμα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας· άτομα που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ιική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/ml.

^δ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την 1^η ημέρα μέχρι το χρονικό παράθυρο, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.

^ε Περιλαμβάνει άτομα που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης.

^{στ} Συν αγωγή υποβάθρου συνδυασμού σταθερής δόσης emtricitabine 200 mg και tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

Το atazanavir + cobicistat + συνδυασμός σταθερής δόσης emtricitabine και tenofovir disoproxil fumarate ήταν μη κατώτερο στην επίτευξη HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml όταν συγκρίθηκε με το atazanavir + ritonavir + συνδυασμό σταθερής δόσης emtricitabine και tenofovir disoproxil fumarate.

Οι μεταβολές στους αριθμούς των κυττάρων CD4+ κατά τη διάρκεια των 48 και 144 εβδομάδων στη Μελέτη GS-US-216-0114 παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Μεταβολές στους αριθμούς των κυττάρων CD4+ κατά τη διάρκεια των 48 και 144 εβδομάδων στη Μελέτη GS-US-216-0114

	48 ^η εβδομάδα		144 ^η εβδομάδα	
	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)
Μέση αύξηση από την έναρξη στον αριθμό CD4+ T-κυττάρων (κύτταρα/mm ³) ^β	213	219	310	332

^a Συν αγωγή υποβάθρου συνδυασμού σταθερής δόσης emtricitabine 200 mg και tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

^β Ελλιπή = εξαιρούνται από την ανάλυση

Σε μια ανάλυση των ατόμων στα οποία απέτυχε η θεραπεία στη Μελέτη GS-US-216-0114 κατά την 144^η εβδομάδα, αξιολογήσιμα γονοτυπικά δεδομένα από αντιστοιχισμένα απομονώματα κατά την έναρξη και κατά την αποτυχία της θεραπείας ήταν διαθέσιμα και για τις 21 ιολογικές αποτυχίες στην ομάδα του cobicistat. Μεταξύ των 21 ασθενών, 3 ανέπτυξαν τη σχετιζόμενη με ανοχή στην emtricitabine υποκατάσταση M184V. Κανένα άτομο δεν ανέπτυξε τις σχετιζόμενες με ανοχή στο tenofovir υποκαταστάσεις K65R ή K70E ή οποιαδήποτε κύρια υποκατάσταση ανοχής που σχετίζεται με αναστολείς πρωτεάσης. Στην ομάδα του ritonavir, γονοτυπικά δεδομένα ήταν διαθέσιμα και για τις 19 ιολογικές αποτυχίες. Μεταξύ των 19 ασθενών, 1 ανέπτυξε τη σχετιζόμενη με ανοχή στην emtricitabine υποκατάσταση M184V με απουσία σχετιζόμενης με ανοχή στο tenofovir υποκατάστασης ή κύριας σχετιζόμενης με ανοχή στους αναστολείς πρωτεάσης υποκατάστασης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του cobicistat με atazanavir ή darunavir αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης φάσης 2/3 GS-US-216-0128 σε 21 ιολογικά κατεσταλμένους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μεταξύ 12 και < 18 ετών με HIV-1 λοίμωξη, με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης κατά την έναρξη της μελέτης ≥ 90 ml/min. Οι ασθενείς λάμβαναν cobicistat 150 mg μία φορά την ημέρα είτε μαζί με atazanavir 300 mg μία φορά την ημέρα (n = 14) είτε μαζί με darunavir 800 mg μία φορά την ημέρα (n = 7), έκαστο χορηγούμενο με αγωγή υποβάθρου που περιείχε δύο NRTIs.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 14 έτη (εύρος: 12 έως 17). Το 62% ήταν άνδρες, το 38% ήταν Ασιάτες, το 33% ήταν Λευκοί και το 19% ήταν Μαύροι. Κατά την έναρξη, 20/21 άτομα είχαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και 1 άτομο είχε HIV-1 RNA = 50 αντίγραφα/ml στο πλάσμα.

Στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή cobicistat + atazanavir, ο διάμεσος αριθμός κυττάρων CD4+ και το διάμεσο ποσοστό CD4+ κατά την έναρξη ήταν 770 κύτταρα/mm³ (εύρος: 486 έως 1.765) και 33% (εύρος: 23% έως 45%), αντίστοιχα. Την 48^η εβδομάδα, το 93% (13/14) των ασθενών διατηρούσε HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και η διάμεση μεταβολή από την έναρξη στον αριθμό των κυττάρων CD4+ και το ποσοστό των CD4+ ήταν -60 κύτταρα/mm³ και -0,3%, αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή cobicistat + darunavir, ο διάμεσος αριθμός κυττάρων CD4+ και το διάμεσο ποσοστό CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 1.117 κύτταρα /mm³ (εύρος: 658 έως 2.416) και 45% (εύρος: 28% έως 56%), αντίστοιχα. Την 48^η εβδομάδα, το 86% (6/7) των ασθενών διατηρούσε HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml (1 άτομο είχε ελλιπή δεδομένα) και η διάμεση μεταβολή από την έναρξη στον αριθμό των κυττάρων CD4+ και το ποσοστό των CD4+ ήταν -342 κύτταρα/mm³ και -6%, αντίστοιχα. Συνολικά, 3 από τους 21 ασθενείς ήταν κατάλληλοι για ανάλυση ανοχής: 1 ασθενής παρουσίασε μηδενική ανοχή στην πρωτεάση ή την ανάστροφη μεταγραφάση και 2 ασθενείς είχαν ελλιπή δεδομένα λόγω σφάλματος στην ανάλυση.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το cobicistat σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του cobicistat μαζί με τροφή σε άτομα με HIV-1 λοίμωξη, ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρήθηκαν 4 ώρες μετά τη δόση για το cobicistat. Η σταθεροποιημένη κατάσταση μέση C_{max} , AUC_{tau} και C_{trough} (μέση \pm SD) μετά από πολλαπλές δόσεις του cobicistat σε άτομα με HIV-1 λοίμωξη ($n = 68$), αντίστοιχα, ήταν $1,2 \pm 0,3$ $\mu\text{g/ml}$, $10,9 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ και $0,07 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$.

Δεν πραγματοποιήθηκε μελέτη σχετικά με την επίδραση της τροφής για το Tybost. Στις κλινικές μελέτες, το cobicistat συγχρηγήθηκε με atazanavir ή darunavir υπό συνθήκες πρόσληψης τροφής, σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για αυτούς τους παράγοντες. Συνιστάται η χορήγηση του Tybost μαζί με τροφή.

Κατανομή

Το cobicistat συνδέεται κατά 97-98% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης πλάσματος προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα ήταν 2.

Βιομετασχηματισμός

Το cobicistat μεταβολίζεται μέσω μεσολαβούμενης από το CYP3A (κυρίως) και CYP2D6 (δευτερευόντως) οξειδωσης και δεν υποβάλλεται σε γλυκουρονιδίωση. Μετά την από στόματος χορήγηση [^{14}C]cobicistat, 99% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας στο πλάσμα ήταν αμετάβλητο cobicistat. Χαμηλά επίπεδα μεταβολιτών παρατηρούνται στα ούρα και στα κόπρανα και δεν συνεισφέρουν στην ανασταλτική για το CYP3A δραστηριότητα του cobicistat.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση [^{14}C]cobicistat, 86% και 8,2% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωή του cobicistat στο πλάσμα μετά τη χορήγηση του Tybost είναι περίπου 3-4 ώρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Οι εκθέσεις του cobicistat είναι μη γραμμικές και περισσότερο από αναλογικές προς τη δόση στο εύρος από 50 mg έως 400 mg, το οποίο είναι συμβατό με έναν αναστολέα του CYP3A βάσει μηχανισμού.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική του cobicistat δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως στους ηλικιωμένους (ηλικίας 65 ετών και άνω).

Φύλο

Δεν έχει εντοπισθεί κλινικά σημαντική διαφοροποίηση στην φαρμακοκινητική όσον αφορά το φύλο για το cobicistat.

Εθνικότητα

Δεν έχει εντοπισθεί κλινικά σημαντική διαφοροποίηση στην φαρμακοκινητική όσον αφορά την εθνικότητα για το cobicistat.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών που έλαβαν atazanavir (n = 14) ή darunavir (n = 7) ενισχυμένα με cobicistat στο πλαίσιο της μελέτης GS-US-216-0128, οι τιμές έκθεσης στο atazanavir και στο cobicistat (AUC_{tau} , C_{max} , και C_{trough}) ήταν υψηλότερες (24% έως 180%) απ' ό,τι στους ενήλικες. Ωστόσο, οι αυξήσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές, καθώς τα προφίλ ασφαλείας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια. Η μέση C_{trough} του darunavir ήταν χαμηλότερη (61%) στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με τους ενήλικες αλλά δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική με βάση τις σχέσεις έκθεσης-ανταπόκρισης. Η φαρμακοκινητική του cobicistat σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 12 ετών ή < 35 kg δεν έχει τεκμηριωθεί.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη του cobicistat διενεργήθηκε σε άτομα χωρίς HIV-1 λοίμωξη με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του cobicistat μεταξύ ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και υγιών ατόμων, το οποίο είναι συμβατό με τη χαμηλή νεφρική κάθαρση του cobicistat.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το cobicistat μεταβολίζεται κυρίως και αποβάλλεται από το ήπαρ. Μια μελέτη της φαρμακοκινητικής του cobicistat διενεργήθηκε σε άτομα χωρίς HIV-1 λοίμωξη με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία B). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του cobicistat μεταξύ ατόμων με μέτρια δυσλειτουργία και υγιών ατόμων. Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης του cobicistat για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (Child-Pugh Κατηγορία C) στη φαρμακοκινητική του cobicistat δεν έχει μελετηθεί.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή/και ηπατίτιδας C

Η φαρμακοκινητική του cobicistat δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως σε άτομα με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή/και C.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις στις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν μεταβολές στην οστεοποίηση της σπονδυλικής στήλης και των στερνιδίων των εμβρύων σε δόση που προκάλεσε σημαντική τοξικότητα για τη μητέρα.

Μελέτες *ex vivo* σε κουνέλια και μελέτες *in vivo* σε σκύλους υποδεικνύουν ότι το cobicistat έχει χαμηλό δυναμικό για επιμήκυνση του QT και μπορεί να παρατείνει ελαφρά το διάστημα PR και να μειώσει την αριστερή κοιλιακή λειτουργία σε μέσες συγκεντρώσεις τουλάχιστον 10 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 150 mg.

Μια μακροχρόνια μελέτη ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης του cobicistat σε αρουραίους αποκάλυψε ογκογόνο δυναμικό ειδικό για το συγκεκριμένο είδος, το οποίο θεωρείται ως άνευ σημασίας για τον άνθρωπο. Μια μακροχρόνια μελέτη ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης σε ποντικούς δεν έδειξε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση.

Η δραστική ουσία cobicistat είναι ανθεκτική στο περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Διοξείδιο του πυριτίου (E551)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Στεατικό μαγνήσιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Επικάλυψη με υμένιο

Sunset yellow FCF (E110)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)
Πολυβινυλαλκοόλη (μερικώς υδρολυμένη) (E1203)
Τάλκης (E553b)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πάμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος.

Συσκευασίες που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή 3 φιάλες με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Σεπτεμβρίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιουλίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tybost 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
cobicistat

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg cobicistat.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει sunset yellow FCF (E110), βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/872/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/872/002 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tybost [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}

[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tybost 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία cobicistat

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tybost και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tybost
3. Πώς να πάρετε το Tybost
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tybost
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tybost και ποια είναι η χρήση του

Το Tybost περιέχει τη δραστική ουσία cobicistat.

Το Tybost χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1), του ιού που προκαλεί το σύνδρομο της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS). Χρησιμοποιείται σε προσβεβλημένους από HIV-1 λοίμωξη ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω:

- με βάρος τουλάχιστον 35 kg (όταν συγχρησιμοποιείται με atazanavir 300 mg) ή
- με βάρος τουλάχιστον 40 kg (όταν συγχρησιμοποιείται με darunavir 800 mg).

Το Tybost δρα ως **ενισχυτικό (ενισχυτής)** των **atazanavir ή darunavir** (και τα δύο αναστολείς πρωτεάσης) για τη βελτίωση της δράσης τους (βλ. παράγραφο 3 του παρόντος φύλλου οδηγιών).

Το Tybost δεν αντιμετωπίζει άμεσα τον HIV, αλλά ενισχύει τα επίπεδα του atazanavir και του darunavir στο αίμα. Το επιτυγχάνει αυτό επιβραδύνοντας τη διάσπαση του atazanavir και του darunavir, γεγονός που τα κάνει να παραμένουν στο σώμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tybost

Μην πάρετε το Tybost

- Σε περίπτωση **αλλεργίας στο cobicistat** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης).
- Εάν παίρνετε **φάρμακα που περιέχουν οποιοδήποτε από τα παρακάτω:**
 - **αλφουξοσίνη**, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου αδένα του προστάτη
 - **αμιοδαρόνη, κινιδίνη**, που χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση ακανόνιστων καρδιακών παλμών

- **δαβιγατράνη**, που χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία των θρόμβων αίματος
- **καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη**, που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων
- **ριφαμπικίνη**, που χρησιμοποιείται για την πρόληψη και θεραπεία της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων
- **διυδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη**, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας
- **St. John's wort (*Hypericum perforatum*/υπερικό/βαλσαμόχορτο)**, ένα βότανο που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους
- **λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη**, που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος
- **πιμοζίδη, λουρασιδόνη**, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μη φυσιολογικών σκέψεων ή συναισθημάτων
- **σιλδεναφίλη**, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης – μια πνευμονική πάθηση που καθιστά δύσκολη την αναπνοή
- χορηγούμενη από του στόματος **μιδαζολάμη, τριαζολάμη**, που χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε ή/και για την αντιμετώπιση του άγχους

→ **Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας, δεν πρέπει να πάρετε το Tybost και πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πρέπει να βρίσκεστε υπό τη φροντίδα του γιατρού σας για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε το Tybost.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Tybost:

- **Εάν παίρνετε έναν άλλον αναστολέα πρωτεάσης.** Το Tybost λαμβανόμενο μαζί με atazanavir ή darunavir δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με ένα άλλο αντιικό φάρμακο που απαιτεί ενίσχυση.
- **Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν νεφρική νόσο, ή εάν οι εξετάσεις έχουν δείξει προβλήματα με τους νεφρούς σας.** Ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά το εάν θα σας χορηγήσει θεραπεία με το Tybost.
- **Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν σοβαρή ηπατική νόσο, ή εάν οι εξετάσεις έχουν δείξει προβλήματα με το ήπαρ σας.** Ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά το εάν θα σας χορηγήσει θεραπεία με το Tybost.

→ **Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας, συζητήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε το Tybost.**

Παιδιά και έφηβοι

Μην δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή βάρους κάτω των 35 kg (ή 40 kg), όπως εξηγείται στην παράγραφο 3 του παρόντος φύλλου οδηγιών. Η χρήση του Tybost σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή βάρους κάτω των 35 kg δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Tybost

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Tybost μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλες ουσίες. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του Tybost ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεαστούν. Αυτό μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιοδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα σας.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα που δεν πρέπει ποτέ να λαμβάνονται μαζί με το Tybost.

Αυτά αναφέρονται παραπάνω, κάτω από την επικεφαλίδα «Μην πάρετε το Tybost-Εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν οποιοδήποτε από τα παρακάτω».

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης:

Δεν πρέπει να πάρετε το Tybost μαζί με άλλα φάρμακα που περιέχουν:

- **ritonavir**
- **cobicistat**

Ενημερώστε τον γιατρό σας σε περίπτωση που παίρνετε

- **έναν άλλον αναστολέα πρωτεάσης**
- **efavirenz**
- **ετραβιρίνη**
- **νεβιραπίνη**
- **maraviroc**

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε οποιαδήποτε από αυτά τα φάρμακα κατά του HIV.

Άλλοι τύποι φαρμάκων:

- **κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη και φλουκοναζόλη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων
- **κλαριθρομυκίνη και ριφαμπουτίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης
- **δασατινίμπη, νιλοτινίμπη, βινβλαστίνη και βινκριστίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου
- **κορτικοστεροειδή**, στα οποία περιλαμβάνεται η **βηταμεθαζόνη, η βουδεσονίδη, η φλουτικαζόνη, η μομεταζόνη, η πρεδνιζόνη και η τριαμσινολόνη**. Τα εν λόγω φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών παθήσεων του δέρματος, των ματιών, καθώς και άλλων φλεγμονωδών παθήσεων των αρθρώσεων και των μυών. Αυτά τα φάρμακα γενικά λαμβάνονται από το στόμα, μέσω εισπνοής, ένεσης ή εφαρμογής στο δέρμα ή στο μάτι. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση εναλλακτικών παραγόντων, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μόνο κατόπιν ιατρικής εκτίμησης και κάτω από τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας για ανεπιθύμητες ενέργειες από τα κορτικοστεροειδή.
- **μετφορμίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2
- **από του στόματος ή εμφυτεύσιμα ορμονικά αντισυλληπτικά** που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της εγκυμοσύνης
- **αμλοδιπίνη, διγοξίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, προπαφενόνη, τιμολόλη και βεραπαμίλη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων
- **βοσεντάνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης
- **απιξαβάνη, εδοξαβάνη, ριβαροξαβάνη και βαρφαρίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη θεραπεία των θρόμβων αίματος
- **σαλμετερόλη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άσθματος
- **ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πιταβαστατίνη, πραβαστατίνη και ροσουβαστατίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης
- **σιλδεναφίλη και βαρδεναφίλη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ανικανότητας και **ταδαλαφίλη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ανικανότητας και της πνευμονικής υπέρτασης
- **τραζοδόνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- **κυκλοσπορίνη, sirolimus και tacrolimus**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ανοσολογικής απάντησης του σώματος μετά από μεταμόσχευση
- **βουσπιρόνη, χλωραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη, ζολπιδέμη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαταραχών του νευρικού συστήματος
- **κολχικίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας

- **κλοπιδογρέλη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης θρόμβων αίματος

→ **Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα.

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε αυτά ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.** Μη σταματήσετε τη θεραπεία σας χωρίς να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- **Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν είσθε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.** Οι έγκυες γυναίκες δεν πρέπει να λαμβάνουν το Tybost μαζί με atazanavir ή darunavir. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι ποσότητες των φαρμάκων αυτών στο αίμα σας μπορεί να μειωθούν, με πιθανό αποτέλεσμα τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά.
- **Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tybost.** Δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία αυτού του φαρμάκου απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.
- Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.
- Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το **συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ορισμένοι ασθενείς έχουν αναφέρει ζάλη όταν έλαβαν το Tybost μαζί με atazanavir ή darunavir. Εάν επηρεαστείτε ενώ παίρνετε το Tybost, μην οδηγήσετε και μην χειριστείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Tybost περιέχει sunset yellow FCF (E110)

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε αλλεργία στο sunset yellow FCF (E110). Το Tybost περιέχει sunset yellow FCF το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Το Tybost περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Tybost

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Συνιστώμενη δόση για ενήλικες:

- Ένα δισκίο την ημέρα από στόματος, με τροφή. Μη μασάτε, σπάζετε ή χωρίζετε το δισκίο.
- Το Tybost πρέπει να λαμβάνεται μαζί με atazanavir (300 mg) ή darunavir (800 mg).

Συνιστώμενη δόση για εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών:

- Ένα δισκίο την ημέρα από του στόματος μαζί με τροφή. Δεν πρέπει να μασάτε, να θρυμματίζετε ή να χωρίζετε το δισκίο.
- Οι έφηβοι που παίρνουν Tybost με **atazanavir (300 mg) πρέπει να έχουν βάρος τουλάχιστον 35 kg.**
- Οι έφηβοι που παίρνουν Tybost με **darunavir (800 mg) πρέπει να έχουν βάρος τουλάχιστον 40 kg.**

Πάντοτε να παίρνετε τη δόση που σας συνέστησε ο γιατρός σας. Έτσι θα εξασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό. Μην αλλάξετε τη δοσολογία χωρίς την εντολή του γιατρού σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tybost από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Tybost από τη συνιστώμενη, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης).

Συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tybost

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε δόση Tybost.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση και το παρατηρήσετε:

- **Εντός 12 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Tybost, πρέπει να πάρετε το δισκίο όσο το δυνατό γρηγορότερα. Να παίρνετε πάντοτε το δισκίο μαζί με τροφή. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση όπως συνήθως σε συνδυασμό με atazanavir ή darunavir.
- **Μετά από 12 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Tybost, τότε μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση, μαζί με τροφή, στη συνηθισμένη της ώρα.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Tybost

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Tybost χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Η διακοπή του Tybost και του atazanavir ή του darunavir μπορεί να μειώσει την επιτυχία μελλοντικών θεραπειών που θα σας συνταγογραφήσει ο γιατρός σας.

Πάντα να διατηρείτε αρκετή ποσότητα Tybost έτσι ώστε να μην σας τελειώσει. Όταν το απόθεμά σας του Tybost αρχίζει να εξαντλείται, προμηθευθείτε επιπλέον φάρμακο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Κατά τη θεραπεία της HIV λοίμωξης, δεν είναι πάντοτε δυνατό να καθοριστεί εάν ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούνται από το Tybost ή από άλλα φάρμακα που παίρνετε ταυτόχρονα ή από τον ίδιο τον ιό HIV. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν όταν παίρνετε το Tybost μαζί με atazanavir.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- κίτρινισμα του δέρματος ή/και των ματιών (ίκτερος)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία)
- αυξημένη όρεξη, διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης, ξηροστομία
- πονοκέφαλος, ζάλη
- έμετος, διάρροια, στομαχικός πόνος, προβλήματα με την πέψη που προκαλούν πόνο μετά τα γεύματα (δυσπεψία), αίσθημα τυμπανισμού, αέρια (μετεωρισμός)
- αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα (υπερχολερυθριναιμία)
- εξάνθημα
- αϋπνία, ανώμαλα όνειρα, υπνηλία, κόπωση

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- αίμα στα ούρα (αιματοουρία)
- πρωτεΐνη στα ούρα (πρωτεϊνουρία)
- αίσθημα κατάθλιψης
- κνησμός
- πόνος στους μύες, αδυναμία
- λίθοι στους νεφρούς
- πυρετός
- διαταραχή στον ύπνο

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του atazanavir ή του darunavir, βλ. τα φύλλα οδηγιών χρήσης για αυτά τα φάρμακα.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tybost

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην φιάλη και στο κουτί μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tybost

Η δραστική ουσία είναι το cobicistat. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg cobicistat.

Τα άλλα συστατικά είναι

Πυρήνας δισκίου

Καρμελλόζη νατριούχος, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), διοξείδιο του πυριτίου (E551).

Επικάλυψη με υμένιο

Sunset yellow FCF (E110), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521), πολυβινυλαλκοόλη (μερικώς υδρολυμένη) (E1203), τάλκης (E553b), διοξείδιο του τιτανίου (E171), οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172) (βλ. παράγραφο 2 του παρόντος φύλλου οδηγιών).

Εμφάνιση του Tybost και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Tybost επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία πορτοκαλί χρώματος, που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «GSI» και δεν φέρουν καμία ένδειξη στην άλλη τους πλευρά.

Το Tybost παρέχεται σε φιάλες των 30 δισκίων (με φακελλίσκο γέλης πυριτικού οξέος ή δοχείο που πρέπει να παραμένει μέσα στη φιάλη για να βοηθήσει στην προστασία των δισκίων σας). Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>