

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tybost 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di cobicistat.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 59 microgrammi di lacca di alluminio giallo tramonto FCF (E110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film rotonda, biconvessa, di colore arancione, con diametro di 10,3 mm, impressa da un lato della compressa con "GSI" e liscia dall'altro lato della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tybost è indicato come potenziatore farmacocinetico di atazanavir 300 mg una volta al giorno o darunavir 800 mg una volta al giorno come parte integrante di una terapia antiretrovirale di associazione in adulti affetti da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1). Vedere paragrafi 4.2, 4.4, 5.1 e 5.2.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Posologia

Tybost è utilizzato in associazione ad atazanavir o darunavir, pertanto si deve consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di atazanavir o darunavir.

Tybost deve essere somministrato per via orale, una volta al giorno, con il cibo.

Le dosi cosomministrate di Tybost e dell'inibitore della proteasi, atazanavir o darunavir, sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1: Regimi posologici

Dose di Tybost	Dose dell'inibitore della proteasi HIV-1
150 mg una volta al giorno	Atazanavir 300 mg una volta al giorno
	Darunavir 800 mg una volta al giorno

Se il paziente dimentica una dose di Tybost entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Tybost con del cibo al più presto e riprendere il suo schema di dosaggio abituale in

associazione ad atazanavir o darunavir. Se il paziente dimentica una dose di Tybost per più di 12 ore, non deve assumere la dose dimenticata e semplicemente riprendere lo schema di dosaggio abituale.

Popolazioni speciali

Anziani

Non ci sono dati disponibili sui quali basarsi nel raccomandare una dose per pazienti di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di cobicistat nei pazienti con compromissione renale, compresi quelli con compromissione renale grave. Cobicistat non è stato studiato in pazienti sottoposti a dialisi e quindi non può essere formulata alcuna raccomandazione per questi pazienti.

È stato dimostrato che cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina. Cobicistat non deve essere iniziato in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 70 ml/min se un eventuale farmaco somministrato in concomitanza (ad es. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil o adefovir) richiede un aggiustamento della dose basato sulla clearance della creatinina. Vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di cobicistat nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Cobicistat non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C). Pertanto, l'uso di Tybost non è consigliato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di cobicistat nei bambini di età compresa tra 0 e meno di 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse di Tybost devono essere assunte una volta al giorno, per via orale, con il cibo (vedere paragrafo 5.2). La compressa rivestita con film non deve essere masticata o frantumata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La co-somministrazione è controindicata con medicinali che sono altamente dipendenti dal CYP3A per la clearance e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche sono associate a eventi gravi e/o potenzialmente fatali. Pertanto, Tybost non deve essere co-somministrato con medicinali che comprendono, a titolo esemplificativo e non limitativo, i seguenti (vedere paragrafi 4.4. e 4.5):

- antagonisti dei recettori alfa 1-adrenergici: alfuzosina
- antiaritmici: amiodarone, chinidina
- derivati dell'ergot: diidroergotamina, ergometrina, ergotamina
- inibitori della HMG Co-A reduttasi: lovastatina, simvastatina
- neurolettici/antipsicotici: pimozide, lurasidone
- inibitori della PDE-5: sildenafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare
- sedativi/ipnotici: midazolam somministrato per via orale, triazolam

La co-somministrazione è controindicata con medicinali che sono potenti induttori di CYP3A a causa del rischio di perdita dell'effetto terapeutico. Pertanto, Tybost non deve essere co-somministrato con medicinali che comprendono, a titolo esemplificativo e non limitativo, i seguenti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5):

- anticonvulsivi: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
- antimicobatterici: rifampicina
- prodotti fitoterapici: erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

La co-somministrazione con dabigatran etexilato, un substrato della P-glicoproteina (P-gp), è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Co-somministrazione con altri medicinali

Cobicistat è un potente inibitore del metabolismo mediato dal CYP3A ed è un substrato di CYP3A.

Con la co-somministrazione di cobicistat si osserva un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP3A (inclusi atazanavir e darunavir). L'aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali somministrati in concomitanza può potenziare o prolungare gli effetti terapeutici o le reazioni avverse. Per i medicinali metabolizzati da CYP3A, tale aumento delle concentrazioni plasmatiche può indurre eventi gravi, e/o potenzialmente fatali. (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di cobicistat con medicinali induttori di CYP3A è controindicata o sconsigliata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5) in quanto la riduzione delle concentrazioni plasmatiche di cobicistat può dare origine a livelli plasmatici insufficienti per ottenere un potenziamento farmacologico idoneo di atazanavir o darunavir.

La co-somministrazione di cobicistat con medicinali inibitori di CYP3A può ridurre la clearance di cobicistat, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di cobicistat (vedere paragrafo 4.5).

Cobicistat è un debole inibitore di CYP2D6 ed è metabolizzato, in misura minore, da CYP2D6. La co-somministrazione con cobicistat può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2D6 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Cobicistat inibisce le proteine di trasporto P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3. La co-somministrazione di cobicistat nei pazienti che assumono medicinali che sono substrati di queste proteine di trasporto può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

Al contrario di ritonavir, cobicistat non è un induttore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. In caso di passaggio da ritonavir a cobicistat come potenziatore farmacologico, occorre cautela nelle prime due settimane di trattamento con cobicistat, in particolare se le dosi di ogni medicinale somministrato in concomitanza sono state titolate o aggiustate durante l'uso di ritonavir come potenziatore farmacologico (vedere paragrafo 4.5).

Contracezione

Le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo sono diminuite in seguito alla co-somministrazione di drospirenone/etinilestradiolo con darunavir/cobicistat. Si consigliano forme di contraccezione alternative o aggiuntive quando contraccettivi a base di estrogeni sono somministrati in concomitanza con darunavir/cobicistat.

Le concentrazioni plasmatiche di drospirenone sono aumentate in seguito alla somministrazione di drospirenone/etinilestradiolo con atazanavir/cobicistat o con darunavir/cobicistat. Se drospirenone/etinilestradiolo è co-somministrato con atazanavir/cobicistat, si consiglia il monitoraggio clinico a causa del rischio di iperpotassiemia.

Non sono disponibili dati che consentano di formulare raccomandazioni sull'uso di atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat con altri contraccettivi orali. Devono essere prese in considerazione forme di contraccezione alternative (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione di Tybost e medicinali antiretrovirali

Tybost deve essere co-somministrato con atazanavir 300 mg una volta al giorno oppure con darunavir 800 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di cobicistat con atazanavir oppure darunavir quando utilizzati con qualsiasi altro regime posologico. Dagli studi randomizzati controllati sono disponibili dati di efficacia antivirale per atazanavir potenziato con cobicistat, ma non per darunavir potenziato con cobicistat (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Tybost non deve essere utilizzato come potenziatore farmacocinetico di qualsiasi altro inibitore della proteasi HIV-1 o di qualsiasi altro medicinale antiretrovirale che deve essere potenziato, in quanto non sono state stabilite raccomandazioni riguardanti la posologia per queste condizioni di co-somministrazione e può conseguire un livello plasmatico insufficiente del(dei) medicinale(i) antiretrovirale(i), con perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 4.2).

Cobicistat in co-somministrazione con atazanavir o darunavir non deve essere utilizzato in associazione con un altro agente antiretrovirale che richieda un potenziamento farmacologico tramite co-somministrazione con un inibitore di CYP3A4 per raggiungere le concentrazioni plasmatiche terapeutiche desiderate (cioè un altro inibitore della proteasi). Non sono state stabilite raccomandazioni riguardanti la posologia per queste associazioni e la co-somministrazione può determinare concentrazioni plasmatiche ridotte di atazanavir, darunavir e/o degli altri antiretrovirali che richiedano un potenziamento farmacologico, con conseguente perdita di attività antivirale e sviluppo di resistenza.

A causa degli effetti simili di cobicistat e ritonavir su CYP3A, Tybost non deve essere utilizzato in combinazione con altri medicinali contenenti cobicistat o con ritonavir.

Effetti sulla clearance stimata della creatinina

È stato dimostrato che cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina. Questo effetto sulla creatinina sierica, con conseguente riduzione della clearance stimata della creatinina, deve essere tenuto in considerazione quando cobicistat è somministrato a pazienti per i quali la clearance stimata della creatinina è usata per guidare aspetti della loro gestione clinica, inclusa la regolazione delle dosi dei medicinali somministrati in concomitanza.

Tybost non deve essere iniziato in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 70 ml/min qualora uno o più farmaci somministrati in concomitanza richiedono un aggiustamento della dose basato sulla clearance della creatinina (ad es. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil o adefovir). Vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2.

Attualmente non sono disponibili dati idonei per stabilire se la co-somministrazione di tenofovir disoproxil e cobicistat sia associata a un aumento del rischio di reazioni avverse renali rispetto ai regimi che comprendono tenofovir disoproxil senza cobicistat.

Malattia epatica

Cobicistat non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C). Pertanto, l'uso di Tybost non è consigliato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Eccipienti

Tybost contiene il colorante azoico giallo tramonto FCF (E110), che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Cobicistat è un potente inibitore del metabolismo mediato dal CYP3A ed è un substrato di CYP3A. Con la co-somministrazione di cobicistat si osserva un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP3A (inclusi atazanavir e darunavir).

Cobicistat è un debole inibitore di CYP2D6 ed è metabolizzato, in misura minore, da CYP2D6. La co-somministrazione con cobicistat può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2D6 (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Cobicistat inibisce le proteine di trasporto P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3. La co-somministrazione di Tybost con medicinali che sono substrati di queste proteine di trasporto può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.4).

Non ci si attende un'inibizione di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 da parte di cobicistat.

Non ci si attende un'induzione di CYP3A4 o P-gp (MDR1) da parte di cobicistat.

Al contrario di ritonavir, cobicistat non è un induttore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. In caso di passaggio da ritonavir a cobicistat come potenziatore farmacologico, occorre cautela nelle prime due settimane di trattamento con Tybost, in particolare se le dosi di eventuali medicinali somministrati in concomitanza sono state titolate o aggiustate durante l'uso di ritonavir come potenziatore farmacologico (vedere paragrafo 4.4).

Terapie concomitanti controindicate

I medicinali che sono ampiamente metabolizzati da CYP3A e che presentano un elevato metabolismo presistemico appaiono più suscettibili a un forte aumento dell'esposizione in caso di co-somministrazione con cobicistat. È controindicata la co-somministrazione di cobicistat con medicinali come diidroergotamina, ergotamina, ergometrina, midazolam per via orale, triazolam, amiodarone, chinidina, pimozone, lurasidone, alfuzosina, simvastatina, lovastatina e sildenafil, che sono altamente dipendenti da CYP3A per la clearance e per i quali la presenza di concentrazioni plasmatiche elevate è associata a eventi gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di cobicistat con medicinali che sono induttori potenti di CYP3A (come erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di cobicistat e quindi dei medicinali potenziati atazanavir o darunavir, con perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 4.3).

Terapie concomitanti non raccomandate

La co-somministrazione di cobicistat con medicinali che sono induttori da moderati a deboli di CYP3A può ridurre le concentrazioni plasmatiche di cobicistat e quindi dei medicinali potenziati atazanavir o darunavir, con perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza. Alcuni esempi comprendono, ma non si limitano a, etravirina, efavirenz, nevirapina, boceprevir e bosentan (vedere Tabella 2).

La co-somministrazione di cobicistat con medicinali che inibiscono CYP3A può aumentare le concentrazioni plasmatiche di cobicistat. Alcuni esempi comprendono, ma non si limitano a itraconazolo, ketoconazolo e voriconazolo (vedere Tabella 2).

Cobicistat in co-somministrazione con atazanavir o darunavir non deve essere utilizzato in associazione con un altro agente antiretrovirale che richieda un potenziamento farmacologico tramite co-somministrazione con un inibitore di CYP3A4 per raggiungere le concentrazioni plasmatiche terapeutiche desiderate (cioè un altro inibitore della proteasi). Non sono state stabilite

raccomandazioni riguardanti la posologia per queste associazioni e la co-somministrazione può determinare concentrazioni plasmatiche ridotte di atazanavir, darunavir e/o degli altri antiretrovirali che richiedano un potenziamento farmacologico, con conseguente perdita di attività antivirale e sviluppo di resistenza.

Altre interazioni

Le interazioni tra cobicistat e i medicinali eventualmente somministrati in concomitanza sono riportate nella seguente Tabella 2 (l'aumento è indicato come “↑”, la diminuzione come “↓”, nessuna variazione come “↔”). Queste interazioni si basano sugli studi d'interazione farmacologica o sulle previsioni basate sull'entità attesa dell'interazione e sul rischio di eventi gravi e/o potenzialmente fatali o di perdita dell'efficacia.

Per ulteriori interazioni farmacologiche con atazanavir o darunavir, consultare il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto durante l'uso di Tybost.

Tabella 2: Interazioni tra cobicistat e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con cobicistat 150 mg e atazanavir o darunavir
ANTIRETROVIRALI		
Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)		
Tenofovir disoproxil ¹	Ci si attende che la co-somministrazione di tenofovir disoproxil e cobicistat aumenti la concentrazione plasmatica di tenofovir. Tenofovir: AUC: ↑ 23% C _{max} : ↑ 55%	Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante e non richiede alcun aggiustamento della dose di tenofovir disoproxil.
Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)		
Efavirenz (600 mg singola dose)	Ci si attende che la co-somministrazione di efavirenz e cobicistat riduca le concentrazioni plasmatiche di cobicistat. Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ND	Le concentrazioni plasmatiche di atazanavir o darunavir possono diminuire in seguito alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di cobicistat, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza. La co-somministrazione non è consigliata (vedere paragrafo 4.4).
Etravirina	Interazione non studiata. Ci si attende che la co-somministrazione di etravirina e cobicistat riduca le concentrazioni plasmatiche di cobicistat.	Le concentrazioni plasmatiche di atazanavir o darunavir possono diminuire in seguito alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di cobicistat, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza. La co-somministrazione non è consigliata (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con cobicistat 150 mg e atazanavir o darunavir
Nevirapina	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Ci si attende che la co-somministrazione di nevirapina e cobicistat riduca le concentrazioni plasmatiche di cobicistat.</p> <p>Le concentrazioni plasmatiche di nevirapina possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p>	Le concentrazioni plasmatiche di atazanavir o darunavir possono diminuire in seguito alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di cobicistat, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza. La co-somministrazione non è consigliata (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Ci si attende che la co-somministrazione di rilpivirina e cobicistat aumenti la concentrazione plasmatica di rilpivirina.</p> <p>Non ci si attendono effetti sulla concentrazione plasmatica di cobicistat da parte di rilpivirina.</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di rilpivirina in caso di uso congiunto con atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat.
Antagonisti CCR5		
Maraviroc	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Maraviroc è un substrato di CYP3A e la sua concentrazione plasmatica aumenta in caso di co-somministrazione con potenti inibitori di CYP3A.</p>	In caso di co-somministrazione di maraviroc e Tybost, i pazienti devono ricevere 150 mg di maraviroc due volte al giorno. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di maraviroc per maggiori dettagli.
ANTI-INFETTIVI		
Antimicotici		
Ketoconazolo	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Le concentrazioni di ketoconazolo e/o cobicistat possono aumentare con la co-somministrazione di cobicistat.</p>	Se somministrato con Tybost, la dose giornaliera massima di ketoconazolo non deve superare 200 mg al giorno. Durante la co-somministrazione è necessaria cautela e si consiglia il monitoraggio clinico.
Itraconazolo. Voriconazolo Posaconazolo Fluconazolo	<p>Le concentrazioni di itraconazolo, fluconazolo e posaconazolo possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p> <p>Le concentrazioni di voriconazolo possono aumentare o diminuire in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p>	<p>È consigliato il monitoraggio clinico in caso di co-somministrazione con Tybost.</p> <p>Se somministrato con cobicistat, la dose giornaliera massima di itraconazolo non deve superare 200 mg al giorno.</p> <p>Il voriconazolo non deve essere utilizzato a meno che si ritenga che i possibili benefici siano superiori ai rischi associati all'effetto non prevedibile sulle concentrazioni plasmatiche.</p>
Inibitori della proteasi HCV		
Boceprevir	Interazione non studiata.	Le concentrazioni plasmatiche di atazanavir, darunavir o boceprevir possono diminuire in caso di co-somministrazione. La co-somministrazione con Tybost non è consigliata.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con cobicistat 150 mg e atazanavir o darunavir
Antimicrobatterici		
Rifabutina (150 mg ogni due giorni)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>La co-somministrazione di rifabutina, un potente induttore di CYP3A, può ridurre in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di cobicistat.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 66%</p> <p>Rifabutina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina: AUC: ↑ 525% C_{max}: ↑ 384% C_{min}: ↑ 394%</p>	<p>La co-somministrazione di cobicistat e rifabutina non è consigliata. Se l'associazione è necessaria, la dose raccomandata di rifabutina è 150 mg 3 volte alla settimana a giorni fissi (ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì). È necessario un monitoraggio più stretto in merito alle reazioni avverse associate a rifabutina, neutropenia e uveite incluse, a causa dell'atteso aumento dell'esposizione a desacetil-rifabutina. Non è stata studiata un'ulteriore riduzione della dose di rifabutina. Si ricordi che una dose di 150 mg due volte alla settimana può non indurre un'esposizione ottimale a rifabutina, con conseguente rischio di resistenza a rifabutina e fallimento della terapia.</p>
Antibiotici macrolidi		
Claritromicina	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Le concentrazioni di claritromicina possono aumentare in caso di co-somministrazione di cobicistat.</p>	<p>Le concentrazioni di claritromicina possono aumentare in caso di co-somministrazione di cobicistat. Si consideri l'uso di antibiotici alternativi per la co-somministrazione con atazanavir/cobicistat. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di atazanavir in merito alle raccomandazioni posologiche.</p> <p>In caso di co-somministrazione di claritromicina con darunavir/cobicistat, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di darunavir in merito alle raccomandazioni posologiche.</p>
ANTINEOPLASTICI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p>	<p>Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con Tybost, con possibile aumento degli eventi avversi abitualmente associati a questi medicinali antitumorali.</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con cobicistat 150 mg e atazanavir o darunavir
GLUCOCORTICOIDI		
Tutti i corticosteroidi esclusi i prodotti cutanei		
Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (compreso betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone).	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono aumentare quando somministrati in concomitanza a cobicistat, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.</p>	<p>L'utilizzo concomitante di cobicistat e corticosteroidi metabolizzati da CYP3A (per esempio fluticasone propionato o altri corticosteroidi assunti per via nasale o inalatoria) può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica.</p> <p>La somministrazione in concomitanza a corticosteroidi metabolizzati da CYP3A è sconsigliata, a meno che i potenziali benefici per il paziente non superino i rischi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi. Deve essere valutato l'impiego di corticosteroidi alternativi che sono metabolizzati in misura minore dal CYP3A, ad esempio beclometasone per via nasale o inalatoria, in particolare per l'utilizzo a lungo termine.</p>
ANTIDIABETICI ORALI		
Metformina	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Cobicistat inibisce in modo reversibile MATE1 e le concentrazioni di metformina possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p>	Si consigliano un attento monitoraggio del paziente e un aggiustamento della dose di metformina nei pazienti che assumono Tybost.
ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone	Metadone AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento posologico per il metadone.
Buprenorfina/naloxone	<p>Buprenorfina AUC: ↑ 35% C_{max}: ↑ 12% C_{min}: ↑ 66%</p> <p>Naloxone: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28%</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di cobicistat.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con cobicistat 150 mg e atazanavir o darunavir
CONTRACCETTIVI ORALI		
Drospirenone/etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg singola dose)/ darunavir (800 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>Drospirenone: AUC: ↑ 58% C_{max}: ↔ C_{min}: NC</p> <p>Etinilestradiolo: AUC: ↓ 30% C_{max}: ↔ C_{min}: NC</p>	<p>Le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo sono diminuite in seguito alla co-somministrazione di drospirenone/etinilestradiolo con darunavir/cobicistat. Si consiglia l'uso di forme di contraccezione alternative o aggiuntive in caso di co-somministrazione di contraccettivi a base di estrogeni con darunavir/cobicistat.</p> <p>Le concentrazioni plasmatiche di drospirenone sono aumentate in seguito alla co-somministrazione di drospirenone/etinilestradiolo con darunavir/cobicistat. In caso di co-somministrazione di drospirenone/etinilestradiolo con darunavir/cobicistat si consiglia il monitoraggio clinico a causa del rischio di iperpotassiemia.</p>
Drospirenone/etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg singola dose)/atazanavir (300 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>Drospirenone: AUC: ↑ 130% C_{max}: ↔ C_{min}: NC</p> <p>Etinilestradiolo: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NC</p>	Le concentrazioni plasmatiche di drospirenone sono aumentate in seguito alla co-somministrazione di drospirenone/etinilestradiolo con atazanavir/cobicistat. In caso di co-somministrazione di drospirenone/etinilestradiolo con atazanavir/cobicistat, si consiglia il monitoraggio clinico a causa del rischio di iperpotassiemia.
Norgestimato/etinilestradiolo	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Le concentrazioni di norgestimato possono essere modificate in caso di co-somministrazione di cobicistat.</p>	<p>Non sono disponibili dati che consentano di formulare raccomandazioni posologiche per l'uso di atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat con altri contraccettivi orali diversi da drospirenone/etinilestradiolo.</p> <p>Devono essere prese in considerazione forme di contraccezione alternative.</p>
ANTIARITMICI		
Disopiramide Flecainide Lidocaina sistemica Mexiletina Propafenone	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Le concentrazioni di questi medicinali antiaritmici possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con cobicistat</p>	Durante la co-somministrazione di questi medicinali antiaritmici con Tybost è necessaria cautela e si consiglia il monitoraggio clinico.
Digossina (0,5 mg singola dose)/cobicistat (150 mg dosi multiple)	<p>Le concentrazioni plasmatiche di digossina possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p> <p>Digossina: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41% C_{min}: ND</p>	Il picco di concentrazione di digossina aumenta in caso di co-somministrazione con Tybost. Inizialmente deve essere prescritta la dose più bassa di digossina. Le concentrazioni sieriche di digossina devono essere monitorate e utilizzate per la titolazione della dose di digossina in modo da ottenere gli effetti clinici auspicati.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con cobicistat 150 mg e atazanavir o darunavir
<i>ANTIPERTENSIVI</i>		
Metoprololo Timololo	Interazione non studiata. Le concentrazioni dei betabloccanti possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con cobicistat.	In caso di co-somministrazione di questi beta-bloccanti con Tybost si consiglia il monitoraggio clinico e può essere necessario ridurre la dose.
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Interazione non studiata. Le concentrazioni dei calcio-antagonisti possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con cobicistat.	In caso di co-somministrazione di questi medicinali con Tybost si consiglia il monitoraggio clinico degli effetti terapeutici e degli eventi avversi.
<i>ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ENDOTELINA</i>		
Bosentan	Interazione non studiata. La co-somministrazione di bosentan con cobicistat può ridurre le concentrazioni plasmatiche di cobicistat.	Le concentrazioni plasmatiche di atazanavir o darunavir possono diminuire in seguito alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di cobicistat, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza. La co-somministrazione non è consigliata (vedere paragrafo 4.4).
<i>ANTICOAGULANTI</i>		
Dabigatran	Interazione non studiata. La co-somministrazione con Tybost può aumentare le concentrazioni plasmatiche di dabigatran con effetti simili a quelli visti con altri inibitori forti della P-gp.	La co-somministrazione di Tybost con dabigatran è controindicata.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interazione non studiata. La co-somministrazione con cobicistat può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei DOAC, con conseguente aumento del rischio di sanguinamento.	La co-somministrazione di apixaban, rivaroxaban o edoxaban con Tybost non è raccomandata.
Warfarin	Interazione non studiata. Le concentrazioni di warfarin possono essere modificate in caso di co-somministrazione con cobicistat.	Si consiglia il monitoraggio clinico del rapporto internazionale normalizzato (INR) durante la co-somministrazione con Tybost.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con cobicistat 150 mg e atazanavir o darunavir
ANTICONVULSIVI		
Carbamazepina (200 mg due volte al giorno)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>La co-somministrazione di carbamazepina, un potente induttore di CYP3A, può ridurre in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di cobicistat.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{max}: ↓ 72% C_{min}: ↓ 90%</p> <p>Carbamazepina: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↑ 40% C_{min}: ↑ 51%</p> <p>Carbamazepina-10,11-eossido: AUC: ↓ 35% C_{max}: ↓ 27% C_{min}: ↓ 41%</p>	Carbamazepina, un potente induttore di CYP3A, riduce le concentrazioni plasmatiche di cobicistat e quelle di atazanavir o darunavir, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza. La co-somministrazione di cobicistat con carbamazepina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
BETA AGONISTI INALATI		
Salmeterolo	<p>Interazione non studiata.</p> <p>La co-somministrazione di salmeterolo con cobicistat può aumentare le concentrazioni plasmatiche di salmeterolo.</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di salmeterolo è associato al rischio di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali.</p> <p>La co-somministrazione di salmeterolo con Tybost non è consigliata (vedere paragrafo 4.4).</p>
INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI		
Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Le concentrazioni plasmatiche degli inibitori della HMG Co-A reduttasi possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p>	<p>Ci si attende un aumento delle concentrazioni plasmatiche di pitavastatina, fluvastatina o pravastatina in caso di co-somministrazione con atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat.</p> <p>Si deve usare cautela in caso di co-somministrazione di cobicistat con pitavastatina.</p> <p>Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di atazanavir o darunavir per ulteriori informazioni sull'uso in combinazione con questi medicinali.</p>
Rosuvastatina (10 mg singola dose)/atazanavir (300 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>Rosuvastatina: AUC: ↑ 242% C_{max}: ↑ 958% C_{min}: NC</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔<</p>	<p>Le concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina sono aumentate in caso di co-somministrazione con atazanavir/cobicistat.</p> <p>Se la co-somministrazione è necessaria, la dose giornaliera di rosuvastatina non deve superare 10 mg e si consiglia il monitoraggio clinico della sicurezza (ad es., miopatia).</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con cobicistat 150 mg e atazanavir o darunavir
Rosuvastatina (10 mg singola dose)/darunavir (800 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg once daily)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 93% C _{max} : ↑ 277% C _{min} : NC Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Le concentrazioni plasmatiche sono aumentate in caso di co-somministrazione con darunavir/cobicistat. Si consiglia di iniziare con la dose minima raccomandata di rosuvastatina e titolare la dose in base alla risposta clinica, con monitoraggio della sicurezza (ad es., miopatia)
Atorvastatina (10 mg singola dose)/atazanavir (300 mg)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	Atorvastatina: AUC: ↑ 822% C _{max} : ↑ 1785% C _{min} : NC Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono aumentate con la co-somministrazione con atazanavir/cobicistat. La co-somministrazione non è consigliata.
Atorvastatina (10 mg singola dose)/darunavir (800 mg)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	Atorvastatina: AUC: ↑ 290% C _{max} : ↑ 319% C _{min} : NC Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono aumentate con la co-somministrazione con darunavir/cobicistat. Se la co-somministrazione è necessaria, si consiglia di iniziare con una dose di atorvastatina di 10 mg e titolare la dose in base alla risposta clinica, con monitoraggio della sicurezza (ad es., miopatia).
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interazione non studiata. Gli inibitori della PDE-5 sono metabolizzati principalmente da CYP3A. La co-somministrazione con cobicistat può aumentare le concentrazioni plasmatiche di sildenafil, tadalafil e vardenafil, con possibili reazioni avverse associate agli inibitori della PDE-5.	La co-somministrazione di Tybost e sildenafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Si deve usare cautela, inclusa la considerazione di una riduzione della dose, in caso di co-somministrazione di Tybost con tadalafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. Per il trattamento della disfunzione erettile, si consiglia la co-somministrazione con Tybost di una singola dose di sildenafil non superiore a 25 mg in 48 ore, di vardenafil non superiore a 2,5 mg in 72 ore o di tadalafil non superiore a 10 mg in 72 ore.
ANTIDEPRESSIVI		
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)		
Trazodone	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche di trazodone possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.	Per la maggior parte dei medicinali della classe SSRI può essere necessaria una titolazione della dose in caso di co-somministrazione con Tybost.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con cobicistat 150 mg e atazanavir o darunavir
IMMUNOSOPPRESSIVI		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	Interazione non studiata. Le concentrazioni di questi immunosoppressivi possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.	Si consiglia il monitoraggio terapeutico durante la co-somministrazione con Tybost.
NEUROLETTICI		
Perfenazina Risperidone Tioridazina	Interazione non studiata. La co-somministrazione di neurolettici con cobicistat può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei neurolettici.	Si consideri una riduzione della dose di questi neurolettici in caso di co-somministrazione con Tybost.
SEDATIVI/IPNOTICI		
Buspirone Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Interazione non studiata. Le concentrazioni di questi sedativi/ipnotici possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.	Per questi sedativi/ipnotici può essere necessario ridurre la dose e si consiglia il monitoraggio delle concentrazioni.
ANTI-GOTTA		
Colchicina	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche di colchicina possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.	Può essere necessario ridurre la dose di colchicina. Cobicistat non deve essere co-somministrato con colchicina nei pazienti con compromissione renale o epatica.

ND = non determinato

NC = non calcolato

¹Lo studio è stato condotto con tenofovir disoproxil fumarato

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati clinici relativi all'uso di cobicistat in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva da parte di cobicistat (vedere paragrafo 5.3).

Tybost non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con cobicistat in co-somministrazione con atazanavir o darunavir.

Allattamento

Non è noto se cobicistat/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di cobicistat/metaboliti nel latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, Tybost non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Per evitare la trasmissione dell'HIV al lattante si raccomanda alle donne con infezione da HIV di non allattare in alcun caso i propri bambini.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di cobicistat sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di cobicistat sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tybost non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che durante il trattamento con regimi contenenti cobicistat sono stati segnalati capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse di atazanavir potenziato con cobicistat sono state in linea con il profilo di sicurezza di atazanavir potenziato con ritonavir. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente con atazanavir potenziato con cobicistat sono state associate a un aumento dei livelli di bilirubina (vedere Tabella 3).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di cobicistat si basa sui dati a 144 settimane di uno Studio clinico di fase 3, randomizzato, con controllo attivo (GS-US-216-0114), nel quale 692 pazienti naïve al trattamento hanno ricevuto almeno una dose di atazanavir potenziato con cobicistat (n = 344) o atazanavir potenziato con ritonavir (n = 348) somministrato con la combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil. Di questi 692 pazienti, rispettivamente 613 (300 trattati con atazanavir/cobicistat e 313 con atazanavir/ritonavir) e 496 (250 trattati con atazanavir/cobicistat e 246 con atazanavir/ritonavir) hanno ricevuto almeno 48 e 144 settimane di trattamento.

Le reazioni avverse ad atazanavir potenziato con cobicistat osservate nelle 144 settimane di esperienza clinica dello Studio GS-US-216-0114 sono di seguito elencate nella Tabella 3, suddivise per classificazione per sistemi e organi e frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Tabella riassuntiva delle reazioni avverse ad atazanavir potenziato con cobicistat sulla base delle esperienze di 144 settimane dello Studio di fase 3 GS-US-216-0114

Frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Comune:	iperglicemia, aumento dell'appetito
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	
Comune:	insonnia, sogni anomali
Non comune:	depressione, disturbo del sonno
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Comune:	cefalea, capogiro, sonnolenza, disgeusia
<i>Patologie dell'occhio:</i>	
Molto comune:	ittero oculare
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	nausea
Comune:	vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, distensione addominale, flatulenza, bocca secca

Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Molto comune:	ittero
Comune:	iperbilirubinemia
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune:	eruzione cutanea
Non comune:	prurito
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Non comune:	mialgia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	
Non comune:	nefrolitiasi, ematuria, proteinuria
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Comune:	affaticamento
Non comune:	piressia, astenia

Descrizione di alcune reazioni avverse

Compromissione renale

È stato dimostrato che cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina. L'aumento della creatinina sierica dal basale unicamente a causa dell'effetto inibitorio di cobicistat non supera generalmente i 0,4 mg/dl.

Nello Studio GS-US-216-0114, le riduzioni della clearance stimata della creatinina si sono verificate precocemente durante il trattamento con cobicistat e successivamente si sono stabilizzate. La variazione media (\pm DS) della velocità di filtrazione glomerulare stimata (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) con il metodo di Cockcroft-Gault dopo 144 settimane di trattamento è stata $-15,1 \pm 16,5$ ml/min nel gruppo atazanavir potenziato con cobicistat più combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato e $-8,0 \pm 16,8$ ml/min nel gruppo atazanavir potenziato con ritonavir più combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.

Effetti sul fegato

Nello Studio GS-US-216-0114, l'iperbilirubinemia ($> 1 \times$ ULN) è stata comune: 97,7% nel gruppo atazanavir potenziato con cobicistat più combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato e 97,4% nel gruppo atazanavir potenziato con ritonavir più combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato in 144 settimane di trattamento. Una percentuale maggiore di pazienti del gruppo potenziato con cobicistat ha tuttavia presentato un aumento della bilirubina totale $> 2 \times$ ULN rispetto ai pazienti del gruppo potenziato con ritonavir (88,0% *versus* 80,9%). La frequenza di interruzione del medicinale sperimentale a causa di eventi avversi correlati alla bilirubina è stata bassa e simile nei due gruppi (4,9% nel gruppo potenziato con cobicistat e 4,0% nel gruppo potenziato con ritonavir). Un aumento $> 3 \times$ ULN di alanina aminotransferasi o aspartato aminotransferasi è stato registrato nel 12,8% dei soggetti del gruppo potenziato con cobicistat e nell'9,0% del gruppo potenziato con ritonavir.

Altre popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

La sicurezza di Tybost in 73 pazienti pretrattati infetti da HIV-1, con compromissione renale da lieve a moderata (eGFR pari a 50-89 ml/min con il metodo di Cockcroft-Gault), che hanno cambiato potenziatore farmacocinetico passando da ritonavir a cobicistat, è stata determinata in uno Studio clinico in aperto (GS-US-236-0118) con atazanavir o darunavir potenziato con cobicistat più due NRTI. Alla settimana 96, la variazione media della creatinina sierica è stata di $0,07 \pm 0,15$ mg/dl e la variazione media di eGFR con il metodo di Cockcroft-Gault è stata di $-6,2 \pm 9,07$ ml/min. L'effetto di cobicistat sulla creatinina sierica e sulla eGFR nei pazienti che hanno cambiato passando da ritonavir a cobicistat nello Studio GS-US-236-0118 è stato coerente con l'effetto nei pazienti naïve al trattamento nello Studio GS-US-216-0114.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il paziente per rilevare segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento del sovradosaggio di cobicistat consiste in misure generali di supporto, comprendenti il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente.

Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio di cobicistat. Essendo altamente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che cobicistat venga rimosso in misura significativa con l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: tutti gli altri agenti terapeutici, codice ATC: V03AX03

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Cobicistat è un inibitore selettivo del metabolismo mediato dai citocromi P450 della sottofamiglia CYP3A. L'inibizione del metabolismo mediato da CYP3A da parte di cobicistat aumenta l'esposizione sistemica dei substrati CYP3A (come atazanavir o darunavir) con biodisponibilità orale limitata ed emivita breve a causa del metabolismo CYP3A-dipendente.

L'effetto di cobicistat sulla farmacocinetica di atazanavir è stato dimostrato nel sottostudio di farmacocinetica (n = 48) dello Studio di fase 3 GS-US-216-0114, nel quale pazienti infetti da HIV-1 hanno ricevuto atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg o atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg, entrambi in combinazione con combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato. I parametri farmacocinetici di atazanavir allo stato stazionario sono stati paragonabili in caso di potenziamento con cobicistat *versus* ritonavir (vedere Tabella 4).

Tabella 4: Parametri farmacocinetici [media ± DS (%CV)] di atazanavir nel sottostudio di farmacocinetica dello Studio di fase 3 GS-US-216-0114

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

^a Più regime di base con combinazione a dose fissa di emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

L'effetto di potenziamento farmacocinetico di cobicistat su darunavir è stato determinato in uno Studio clinico di fase 1 GS-US-216-0115 in 31 soggetti sani ai quali è stato somministrato darunavir 800 mg in combinazione con cobicistat 150 mg o ritonavir 100 mg, sempre una volta al giorno, per 10 giorni. I parametri farmacocinetici di darunavir allo stato stazionario sono stati paragonabili in caso di potenziamento con cobicistat *versus* ritonavir (vedere Tabella 5).

Tabella 5: Parametri farmacocinetici [media ± DS (%CV)] di darunavir 800 mg in co-somministrazione con cobicistat 150 mg o ritonavir 100 mg una volta al giorno

Parametri farmacocinetici di darunavir	Darunavir 800 mg + cobicistat 150 mg una volta al giorno (n = 31)	Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg una volta al giorno (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)

Attività antivirale in vitro

Cobicistat non possiede un'attività antivirale rilevabile nei confronti di HIV-1, HBV o HCV e non antagonizza l'effetto antivirale degli inibitori dell'HIV.

Esperienza clinica

Dagli studi randomizzati controllati sono disponibili dati di efficacia antivirale per atazanavir potenziato con cobicistat, ma non per darunavir potenziato con cobicistat (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

In pazienti infetti da HIV-1 naïve al trattamento

La sicurezza e l'efficacia di cobicistat con atazanavir in pazienti infetti da HIV-1 sono state analizzate nello Studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo GS-US-216-0114 in pazienti infetti da HIV-1 naïve al trattamento, con clearance stimata della creatinina al basale superiore a 70 ml/min (n = 692).

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg una volta al giorno oppure atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg una volta al giorno, entrambi somministrati con regime di base fisso contenente tenofovir disoproxil fumarato 300 mg ed emtricitabina 200 mg somministrati sotto forma di compressa di combinazione a dose fissa. La randomizzazione è stata stratificata tramite screening del livello di HIV-1 RNA (≤ 100.000 copie/ml o > 100.000 copie/ml). La percentuale di risposta virologica è stata determinata in entrambi i bracci di trattamento e la risposta virologica è stata definita come il raggiungimento di una carica virale non rilevabile (< 50 copie/ml di HIV-1 RNA). I virus erano notoriamente suscettibili ad atazanavir, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato al basale.

Le caratteristiche al basale e gli esiti del trattamento alle settimane 48 e 144 per lo Studio GS-US-216-0114 sono riportati, rispettivamente, nelle Tabelle 6 e 7.

Tabella 6: Caratteristiche demografiche e della malattia al basale dei soggetti adulti infetti da HIV-1, naïve al trattamento antiretrovirale, nello Studio GS-US-216-0114

	Atazanavir + cobicistat^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^a (n = 348)
Caratteristiche demografiche		
Età mediana, anni (min-max)	36 (19-62)	37 (19-70)
Sesso		
Maschile	83,4%	82,5%
Femminile	16,6%	17,5%
Etnia		
Bianchi	57,6%	61,8%
Americani neri/africani	18,9%	18,1%
Asiatici	12,8%	10,6%
Altro	10,8%	9,5%

	Atazanavir + cobicistat^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^a (n = 348)
Caratteristiche della malattia al basale		
HIV-1 RNA plasmatico mediano al basale (intervallo) log ₁₀ copie/ml	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Percentuale di soggetti con carica virale > 100.000 copie/ml	38,4%	41,1%
Conta mediana al basale delle cellule CD4+ (intervallo), cellule/mm ³	348 (1-1,075)	341 (10-1,455)
Percentuale di soggetti con conta delle cellule CD4+ < 200 cellule/mm ³	17,4%	16,4%

^a Più regime di base con combinazione a dose fissa di emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

Tabella 7: Esito virologico del trattamento randomizzato nello Studio GS-US-216-0114 alle settimane 48 e 144

	Settimana 48^a		Settimana 144^b	
	Atazanavir + cobicistat^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)	Atazanavir + cobicistat^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)
Successo virologico	85%	87%	72%	74%
HIV-1 RNA < 50 copie/ml				
Differenza di trattamento	-2,2% (95% CI = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% CI = -8,7%, 4,5%)	
Fallimento virologico^c	6%	4%	8%	5%
Nessun dato virologico nella settimana 48 o 144	9%	9%	20%	21%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso ^d	6%	7%	11%	11%
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	0%	0%	< 1%	< 1%

^a Finestra di osservazione della settimana 48 tra i giorni 309 e 378 (inclusi).

^b Finestra di osservazione della settimana 144 tra i giorni 967 e 1,050 (inclusi).

^c Include i soggetti con ≥ 50 copie/ml nella finestra della settimana 48 o 144, i soggetti che hanno interrotto precocemente l'assunzione a causa di mancata efficacia o perdita dell'efficacia, i soggetti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia e che al momento dell'interruzione presentavano un carico virale ≥ 50 copie/ml.

^d Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di eventi avversi (EA) o decesso in qualsiasi momento dal giorno 1 alla finestra di osservazione se non sono stati ottenuti dati virologici sul trattamento nella finestra specificata.

^e Include i soggetti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, assenti al follow-up.

^f Più regime di base con combinazione a dose fissa di emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

Atazanavir + cobicistat + combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato non è stato inferiore nel raggiungimento di HIV-1 RNA < 50 copie/ml in confronto ad atazanavir + ritonavir + combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.

Le variazioni della conta di cellule CD4+ a 48 e 144 settimane nello Studio GS-US-216-0114 sono riportate nella Tabella 8.

Tabella 8: Variazioni della conta di cellule CD4+ a 48 e 144 settimane nello Studio GS-US-216-0114

	Settimana 48		Settimana 144	
	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)
Aumento medio dal basale della conta di cellule T CD4+ (cellule/mm ³) ^b	213	219	310	332

^a Più regime di base con combinazione a dose fissa di emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

^b Assente = analisi scartata

In un'analisi dei soggetti dello Studio GS-US-216-0114 nei quali il trattamento è fallito alla settimana 144, dati genotipici valutabili di coppie di isolati al basale e dopo fallimento del trattamento sono stati disponibili per tutti e 21 i casi di fallimento virologico nel gruppo cobicistat. Tra questi 21 pazienti, 3 hanno sviluppato la mutazione associata a resistenza a emtricitabina M184V. Nessun soggetto ha sviluppato le mutazioni associate a resistenza a tenofovir K65R o K70E, o qualsiasi mutazione primaria associata a resistenza agli inibitori della proteasi. Nel gruppo ritonavir sono stati disponibili dati genotipici per tutti e 19 i casi di fallimento virologico. Tra questi 19 pazienti, 1 ha sviluppato la mutazione associata a resistenza a emtricitabina M184V in assenza di mutazioni associate a resistenza a tenofovir o di una mutazione primaria associata a resistenza agli inibitori della proteasi.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con cobicistat in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di cobicistat con il cibo in soggetti infetti da HIV-1, il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato 4 ore post-dose per cobicistat. La C_{max} , AUC_{tau} , e C_{trough} media allo stato stazionario (media \pm DS) dopo dosi multiple di cobicistat in soggetti infetti da HIV-1 (n=68) sono state, rispettivamente, $1,2 \pm 0,3$ μ g/ml, $10,9 \pm 3,8$ μ g•h/ml e $0,07 \pm 0,07$ μ g/ml.

Con Tybost non è stato condotto uno studio relativo agli effetti dei pasti. Negli studi clinici, cobicistat è stato co-somministrato con atazanavir o darunavir in concomitanza di un pasto, in accordo al riassunto della caratteristiche del prodotto di questi farmaci. Si consiglia di somministrare Tybost con il cibo.

Distribuzione

Cobicistat è legato per il 97-98% alle proteine plasmatiche umane e il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del medicinale è stato 2.

Biotrasformazione

Cobicistat è metabolizzato tramite ossidazione mediata da CYP3A (via principale) e CYP2D6 (via secondaria) e non è soggetto a glucuronidazione. Dopo somministrazione orale di [¹⁴C]cobicistat, il 99% della radioattività circolante nel plasma è dovuta a cobicistat in forma immodificata. Nelle urine e nelle feci si osservano livelli bassi di metaboliti, che non contribuiscono all'attività inibitoria di cobicistat su CYP3A.

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale di [¹⁴C]cobicistat, l'86% e l'8,2% della dose è stato recuperato, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. L'emivita plasmatica terminale mediana di cobicistat dopo somministrazione di Tybost è circa 3-4 ore.

Linearità/Non linearità

Le esposizioni a cobicistat sono non-lineari e maggiori rispetto alla dose-proporzionale nell'intervallo compreso tra 50 mg e 400 mg, coerentemente al meccanismo di inibizione del metabolismo mediato dal CYP3A.

Anziani

La farmacocinetica di cobicistat non è stata interamente determinata negli anziani (65 anni e oltre).

Sesso

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative al sesso per cobicistat.

Etnia

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative all'etnia per cobicistat.

Popolazione pediatrica

Le farmacocinetica di cobicistat nei soggetti in età pediatrica non è stata stabilita.

Compromissione renale

Uno studio di farmacocinetica con cobicistat è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con grave compromissione renale (clearance stimata della creatinina inferiore a 30 ml/min). Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica di cobicistat tra i soggetti con grave compromissione renale e soggetti sani, il che è in linea con la bassa clearance renale di cobicistat.

Compromissione epatica

Cobicistat è principalmente metabolizzato ed eliminato per via epatica. Uno studio di farmacocinetica con cobicistat è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con moderata compromissione epatica (Child-Pugh classe B). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cobicistat tra i soggetti con moderata compromissione epatica e soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di cobicistat nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'effetto di una grave compromissione epatica (Child-Pugh classe C) sulla farmacocinetica di cobicistat non è stato studiato.

Co-infezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

La farmacocinetica di cobicistat non è stata interamente determinata in pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B e/o C.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi di tossicità dello sviluppo condotti nel ratto e nel coniglio. Nel ratto sono state osservate variazioni dell'ossificazione della colonna vertebrale e dello sternebro dei feti a una dose responsabile di tossicità materna significativa.

Gli studi *ex vivo* nel coniglio e gli studi *in vivo* nel cane indicano che cobicistat ha una bassa capacità di prolungamento di QT e che può prolungare leggermente l'intervallo PR e ridurre la funzione ventricolare sinistra a concentrazioni medie almeno 10 volte superiori all'esposizione umana alla dose raccomandata di 150 mg/die.

Uno studio di cancerogenesi a lungo termine condotto con cobicistat nel ratto ha evidenziato un potenziale tumorigenico specifico per questa specie e considerato irrilevante per l'uomo. Uno studio di cancerogenesi a lungo termine condotto nel topo non ha evidenziato alcun potenziale cancerogeno.

Il principio attivo cobicistat persiste nell'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Biossido di silicio
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina

Film di rivestimento

Lacca di alluminio giallo tramonto FCF (E110)
Macrogol 3350 (E1521)
Polivinilalcol (parzialmente idrolizzato) (E1203)
Talco (E553B)
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con una chiusura a prova di bambino in polipropilene contenente 30 compresse rivestite con film e con un gel di silice come essiccante.

Confezioni contenenti 1 flacone da 30 compresse rivestite con film o 3 flaconi da 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 settembre 2013
Data del rinnovo più recente: 26 luglio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

ETICHETTATURA FLACONE E SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tybost 150 mg compresse rivestite con film
cobicistat

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di cobicistat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lacca di alluminio giallo tramonto FCF (E110), vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/872/001 30 compresse rivestite con film
EU/1/13/872/002 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tybost [solo sull'imballaggio esterno]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. [solo sull'imballaggio esterno]

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}
[solo sull'imballaggio esterno]

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Tybost 150 mg compresse rivestite con film cobicistat

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Tybost e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tybost
3. Come prendere Tybost
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tybost
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tybost e a cosa serve

Tybost contiene il principio attivo cobicistat.

Tybost è usato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni infetti da HIV, il virus che causa la sindrome da immunodeficienza umana acquisita (AIDS). Viene **assunto con atazanavir o darunavir** (entrambi inibitori della proteasi) e agisce come **potenziatore** per contribuire a migliorare il loro effetto.

Tybost non serve a trattare direttamente l'HIV, ma aumenta i livelli di atazanavir e darunavir nel sangue. Ottiene questo effetto rallentando la degradazione di atazanavir e darunavir che rimangono quindi più a lungo nel corpo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tybost

Non prenda Tybost

- **Se è allergico a cobicistat** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio).
- **Se sta assumendo medicinali che contengono una delle seguenti sostanze:**
 - **alfuzosina**, utilizzata per trattare l'ipertrofia della ghiandola prostatica
 - **amiodarone, chinidina**, utilizzati per correggere i battiti cardiaci irregolari
 - **dabigatran**, un medicinale utilizzato per prevenire e trattare i coaguli di sangue
 - **carbamazepina, fenobarbital, fenitoina**, utilizzati per prevenire le convulsioni
 - **rifampicina**, utilizzata per prevenire e trattare la tubercolosi e altre infezioni
 - **diidroergotamina, ergometrina, ergotamina**, utilizzate per trattare l'emicrania
 - **erba di San Giovanni** (*Hypericum perforatum*), un rimedio vegetale utilizzato contro la depressione e l'ansia
 - **lovastatina, simvastatina**, utilizzate per abbassare il colesterolo nel sangue
 - **pimozide, lurasidone**, utilizzati per trattare pensieri o sensazioni anomali

- **sildenafil**, utilizzato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare, una malattia dei polmoni che causa difficoltà di respirazione
- **midazolam** somministrato per via orale, **triazolam**, utilizzati per favorire il sonno e/o alleviare l'ansia

→ Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, non prenda Tybost e informi il medico immediatamente.

Avvertenze e precauzioni

Mentre prende Tybost deve continuare a farsi seguire dal medico.

Può ancora trasmettere l'HIV mentre prende questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dalla terapia antiretrovirale efficace. Parli con il suo medico in merito alle precauzioni necessarie per evitare di infettare altre persone. Questo medicinale non serve a trattare direttamente l'infezione da HIV. Può comunque sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV. Si mantenga in contatto periodico con il medico.

Si rivolga al medico prima di prendere Tybost:

- **Se sta assumendo un altro inibitore della proteasi.** Tybost assunto con atazanavir o darunavir non deve essere utilizzato con un altro medicinale antivirale che richiede un potenziatore.
- **Consulti il medico o il farmacista se ha o ha avuto una malattia dei reni o se le analisi hanno evidenziato problemi ai reni.** Il medico valuterà con attenzione se trattarla con Tybost.
- **Consulti il medico o il farmacista se ha o ha avuto una malattia grave del fegato o se le analisi hanno evidenziato problemi al fegato.** Il medico valuterà con attenzione se trattarla con Tybost.

→ Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, si rivolga al medico prima di prendere Tybost.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso di Tybost nei bambini e negli adolescenti non è ancora stato studiato.

Altri medicinali e Tybost

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Tybost può interagire con altre sostanze. Di conseguenza, la quantità di Tybost o degli altri medicinali nel sangue può essere modificata. Ciò può impedire ai medicinali di funzionare correttamente o può peggiorarne gli effetti indesiderati. In alcuni casi, il medico può dover aggiustare la dose o controllare i livelli del medicinale nel sangue.

Alcuni medicinali non devono mai essere assunti con Tybost.

Questi sono menzionati sopra alla voce "Non prenda Tybost - Se sta assumendo medicinali che contengono una delle seguenti sostanze".

Medicinali utilizzati per il trattamento dell'infezione da HIV:

Non deve assumere Tybost con altri medicinali contenenti:

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

Informi il medico se sta assumendo

- **un altro inibitore della proteasi**
- **efavirenz**

- **etravirina**
 - **nevirapina**
 - **maraviroc**
- **Informi il medico** se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali contro l'HIV.

Medicinali di altro tipo:

- **ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo e fluconazolo**, medicinali usati per il trattamento delle infezioni fungine
 - **boceprevir**, un medicinale utilizzato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C
 - **claritromicina e rifabutina**, medicinali utilizzati per trattare le infezioni batteriche, compresa la tubercolosi
 - **dasatinib, nilotinib, vinblastina e vincristina**, medicinali utilizzati per trattare i tumori
 - **corticosteroidi** compreso **betametazone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone**. Questi medicinali sono utilizzati nel trattamento di allergie, asma, malattie infiammatorie intestinali, patologie infiammatorie oculari, articolari e muscolari e altri tipi di patologie infiammatorie. Se non è possibile utilizzare trattamenti alternativi, questi medicinali possono essere assunti solo dopo valutazione del medico e sotto attento monitoraggio del medico per verificare l'assenza di effetti indesiderati dovuti ai corticosteroidi.
 - **metformina**, un medicinale utilizzato per trattare il diabete di tipo 2
 - **contraccettivi ormonali orali o impiantabili** utilizzati per prevenire una gravidanza
 - **amlodipina, digossina, diltiazem, disopiramide, felodipina, flecainide, lidocaina, metoprololo, mexiletina, nicardipina, nifedipina, propafenone, timololo e verapamile**, medicinali utilizzati per trattare problemi al cuore
 - **bosentan**, un medicinale utilizzato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare
 - **apixaban, edoxaban, rivaroxaban e warfarin**, medicinali utilizzati per prevenire e trattare i coaguli di sangue
 - **salmeterolo**, un medicinale utilizzato per trattare l'asma
 - **atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina e rosuvastatina**, medicinali utilizzati per abbassare il colesterolo
 - **sildenafil e vardenafil**, medicinali utilizzati per trattare l'impotenza, e **tadalafil**, un medicinale usato per trattare l'impotenza e l'ipertensione polmonare
 - **trazodone**, un medicinale utilizzato per trattare la depressione
 - **ciclosporina, sirolimus e tacrolimus**, medicinali utilizzati per controllare la risposta immunitaria dopo un trapianto
 - **bupirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, perfenazina, risperidone, tioridazina, zolpidem**, medicinali utilizzati per trattare le malattie del sistema nervoso
 - **colchicina**, un medicinale utilizzato per trattare la gotta
- **Informi il medico** se sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali.
- **Informi il medico se sta assumendo questi o altri medicinali.** Non sospenda il trattamento senza contattare il medico.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- **Avverta immediatamente il medico se è in gravidanza o se sospetta una gravidanza.** In questo caso non deve prendere Tybost, a meno che il medico non decida che è assolutamente necessario. Il medico discuterà con lei dei benefici e rischi potenziali per lei e per il bambino dell'assunzione di Tybost.
- **Non allatti durante il trattamento con Tybost.** Non è noto se il principio attivo di questo medicinale sia escreto nel latte umano materno. Se è una donna infetta da HIV le si raccomanda di non allattare, per evitare di trasmettere al neonato il virus HIV attraverso il latte.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti hanno segnalato capogiri durante l'assunzione di Tybost con atazanavir o darunavir. Se accusa tale effetto durante il trattamento con Tybost, non guidi e non usi strumenti o macchinari.

Tybost contiene lacca di alluminio giallo tramonto FCF (E110)

Informi il medico se è allergico alla lacca di alluminio giallo tramonto FCF (E110). Tybost contiene lacca di alluminio giallo tramonto FCF, che può causare reazioni allergiche.

3. Come prendere Tybost

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose raccomandata per gli adulti:

- **Una compressa al giorno per bocca, da assumere con il cibo.** Non masticare, spezzare o frantumare la compressa.
- **Tybost deve essere assunto insieme ad atazanavir (300 mg) o darunavir (800 mg).**

Prenda sempre la dose raccomandata dal medico. Questo è per essere sicuro che i suoi medicinali siano completamente efficaci. Non cambi la dose a meno che non sia il medico a dirglielo.

Se prende più Tybost di quanto deve

Se accidentalmente prende una dose di Tybost superiore a quella raccomandata può avere un rischio aumentato di manifestare gli effetti indesiderati di questo medicinale (vedere paragrafo 4 di questo foglio illustrativo).

Contatti subito il medico o il più vicino centro di emergenza. Porti con sé il flacone di compresse in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Tybost

È importante che non si dimentichi alcuna dose di Tybost.

Se dimentica una dose e se ne accorge:

- **Entro 12 ore** dall'ora abituale di assunzione di Tybost, deve prendere la compressa il prima possibile. Prenda sempre la compressa con il cibo. Prenda poi la dose successiva come al solito, in combinazione con atazanavir o darunavir.
- **Dopo 12 ore o più** dall'ora abituale di assunzione di Tybost, non prenda la dose dimenticata. Attenda e prenda la dose successiva con il cibo, all'ora abituale.

Non interrompa il trattamento con Tybost

Non interrompa il trattamento con Tybost senza parlarne al medico. L'interruzione del trattamento con Tybost e atazanavir o darunavir può ridurre il successo di trattamenti successivi prescritti dal medico.

Tenga sempre un quantitativo sufficiente di Tybost, in modo da non rimanere senza. Quando le sue scorte di Tybost cominciano a scarseggiare, se ne faccia dare altre dal medico o dal farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Quando si trattano le infezioni da HIV non è sempre possibile stabilire se alcuni degli effetti indesiderati siano causati da Tybost o da altri medicinali che sta assumendo allo stesso tempo, o dalla malattia stessa. I seguenti effetti indesiderati possono manifestarsi durante l'assunzione di Tybost con atazanavir:

Effetti indesiderati molto comuni

(possono interessare più di 1 persona su 10)

- nausea
- colorazione gialla della pelle e/o degli occhi (*ittero*)

Effetti indesiderati comuni

(possono interessare fino a 1 persona su 10)

- livelli elevati di zucchero nel sangue (*iperlicemia*)
- aumento dell'appetito, disturbi del senso del gusto, bocca secca
- mal di testa, capogiro
- vomito, diarrea, mal di stomaco, problemi di digestione che causano dolore dopo i pasti (*dispepsia*), sensazione di sazietà, gas intestinali (*flatulenza*)
- aumento dei livelli di bilirubina nel sangue (*iperbilirubinemia*)
- eruzioni cutanee
- difficoltà a dormire, sogni anomali, stordimento, stanchezza (*affaticamento*)

Effetti indesiderati non comuni

(possono interessare fino a 1 persona su 100)

- sangue nelle urine (*ematuria*)
- proteine nelle urine (*proteinuria*)
- sensazione di depressione
- prurito
- muscoli indolenziti, debolezza
- calcoli renali
- febbre
- disturbo del sonno

Segnalazione degli effetti indesiderati

→ **Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.** Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Per ulteriori informazioni sugli effetti indesiderati di atazanavir o darunavir si rimanda al foglio illustrativo di questi medicinali.

5. Come conservare Tybost

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo {Scad.}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tybost

Il principio attivo è cobicistat. Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di cobicistat.

Gli altri componenti sono

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, biossido di silicio.

Film di rivestimento

Lacca di alluminio giallo tramonto FCF (E110), macrogol 3350 (E1521), polivinilalcol (parzialmente idrolizzato) (E1203), talco (E553B), biossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172) (vedere paragrafo 2 di questo foglio).

Descrizione dell'aspetto di Tybost e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Tybost sono compresse rotonde, biconvesse, di colore arancione, impresse da un lato con "GSP" e lisce dall'altro lato della compressa.

Tybost è fornito in flaconi da 30 compresse (con una bustina o un barattolino di essiccante gel di silice, che deve rimanere nel flacone per proteggere le compresse). Il gel di silice è contenuto in una bustina o in un barattolino distinto e non deve essere inghiottito.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.