

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tybost 150 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' cobicistat.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 59 mikrogramma ta' sunset yellow FCF (E110).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola miksija b'rita oranjjo, tonda, bikonvessa, b'dijametru ta' 10.3 mm, b'"GSI" imnaqqa fuq naħa waħda tal-pillola u xejn fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tybost hu indikat bħala enhancer biex itejjeb il-valur farmakokinetiku ta' atazanavir 300 mg darba kuljum jew darunavir 800 mg darba kuljum bħala parti minn terapija ta' kombinazzjoni antiretrovirali fl-adulti u fl-adolexxenti b'età ta' 12-il sena u akbar infettati bil-virus tal-immunodeficijenza umana-1 (HIV-1):

- li jiżnu mill-inqas 35 kg mogħtija atazanavir fl-istess waqt jew
- li jiżnu mill-inqas 40 kg mogħtija darunavir fl-istess waqt.

Ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 5.1 u 5.2.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni HIV.

Pożoloġija

Tybost jintuża flimkien ma' atazanavir jew darunavir, u għalhekk is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' atazanavir jew darunavir għandu jiġi kkonsultat.

Tybost irid jittiehed mill-ħalq, darba kuljum mal-ikel.

Id-doži ta' Tybost u l-inibitur tal-protease mogħtija flimkien, atazanavir jew darunavir huma ppreżentati f' Tabelli 1 u 2.

Tabella 1: Korsijiet ta' dożaġġ fl-adulti

Doża ta' Tybost	Doża tal-inibitur tal-protease ta' HIV-1
150 mg darba kuljum	Atazanavir 300 mg darba kuljum
	Darunavir 800 mg darba kuljum

Tabella 2: Korsijiet ta' dożaġġ fl-adolexxenti b'età ta' 12-il sena u akbar, li jiżnu ≥ 35 kg

Piż tal-Ġisem (kg)	Doża ta' Tybost	Doża tal-inibitur tal-protease ta' HIV-1
≥ 40	150 mg darba kuljum	Atazanavir 300 mg darba kuljum
		Darunavir 800 mg darba kuljum
35 sa < 40	150 mg darba kuljum	Atazanavir 300 mg darba kuljum

Jekk il-pazjent jinsa jieħu doża ta' Tybost fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu Tybost mal-ikel kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali tiegħu flimkien ma' atazanavir jew darunavir. Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Tybost b'iktar minn 12-il siegħa, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx informazzjoni fuqhiex wiehed jista' jagħti rakkomandazzjoni għall-pazjenti ta' 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża ta' cobicistat mhux meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali, li jinkludu dawk b'indeboliment renali sever. Cobicistat ma ġiex studjat f'pazjenti li kienu qed jirċievu dijaliżi, u għalhekk l-ebda rakkomandazzjoni ma tista' tingħata għal dawn il-pazjenti.

Intwera li cobicistat inaqqas it-tneħħija stmata tal-krejinina minħabba l-inibizzjoni tat-tnixxija tubulari tal-krejinina. Cobicistat m'għandux jinbeda f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina inqas minn 70 mL/min jekk kwalunkwe mediċina mogħtija flimkien (eż. emtricitabine, lamivudine, tenofovir disoproxil, jew adefovir) tkun teħtieġ aġġustament fid-doża bbażat fuq it-tneħħija tal-krejinina. Ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2.

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża ta' cobicistat mhux meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B). Cobicistat ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C). Għalhekk, l-użu ta' Tybost mhux rakkomandat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' cobicistat mogħti flimkien ma' atazanavir fit-tfal minn età ta' zero sa inqas minn 12-il sena, jew li jiżnu inqas minn 35 kg għadhom ma ġewx determinati s'issa. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' cobicistat mogħti flimkien ma' darunavir fit-tfal minn età ta' zero sa inqas minn 12-il sena, jew li jiżnu inqas minn 40 kg għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Tybost għandu jittiehed mill-ħalq, darba kuljum, mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pillola miksija b'rita m'għandhiex tintmagħad jew titfarrak.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma dipendenti hafna fuq CYP3A għat-tneħħija u li għalihom il-konċentrazzjonijiet għolja fil-plażma huma assoċjati ma' każijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja, huwa kontraindikati. Għalhekk, Tybost m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li jinkludu, iżda li mhumiex limitati għal, dan li ġej (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5):

- antagonisti tal-adrenoriċettur alpha 1: alfuzosin
- mediċini antiarritmiċi: amiodarone, quinidine
- derivattivi ta' ergot: dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine
- impedituri ta' HMG Co-A reductase: lovastatin, simvastatin
- mediċini newroleptiċi/antipsikotiċi: pimoziċe, lurasidone
- impedituri ta' PDE-5: sildenafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterja pulmonari
- mediċini sedattivi/ipnotiċi: midazolam li jingħata mill-ħalq, triazolam

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' CYP3A minħabba l-potenzjal għal telf ta' effett terapewtiku, huwa kontraindikati. Għalhekk, Tybost m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li jinkludu, iżda li mhumiex limitati għal, dan li ġej (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5):

- mediċini kontra l-konvulżjonijiet: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- antimikobatteriċi: rifampicin
- prodotti li ġejjin mill-ħxejjex: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

L-ġhoti flimkien ma' dabigatran etexilate, substrat ta' glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*), huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn

Cobicistat hu inibitur qawwi ta' CYP3A ibbażat fuq kif jagħmel l-effett tiegħu u hu substrat ta' CYP3A.

Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn CYP3A (li jinkludu atazanavir u darunavir) jiġu osservati mal-ġhoti flimkien ma' cobicistat. Konċentrazzjonijiet oġhla fil-plażma tal-prodotti mediċinali mogħtija flimkien jistgħu jirriżultaw f'żieda jew f'titwil tal-effetti terapewtiċi jew reazzjonijiet avversi. Għal prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP3A dawn il-konċentrazzjonijiet oġhla fil-plażma jistgħu potenzjalment iwasslu għal avvenimenti serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.3). L-ġhoti ta' cobicistat flimkien ma' prodotti mediċinali li għandhom metabolit(i) attiv(i) iffurmat(i) minn CYP3A jista' jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dan/dawn il-metabolit(i) attiv(i), li potenzjalment iwassal għal telf tal-effett terapewtiku.

L-ġhoti ta' cobicistat flimkien ma' prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A hu kontraindikati jew mhumiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5) għax tnaqqis tal-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cobicistat jista' jirriżulta f'livelli fil-plażma li jkunu insuffiċjenti biex jiksbu titjib farmakokinetiku adegwat ta' atazanavir jew darunavir.

L-ġhoti ta' cobicistat flimkien ma' prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A jista' jnaqqas it-tneħħija ta' cobicistat, li jirriżulta f'żieda tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' cobicistat (ara sezzjoni 4.5).

Cobicistat hu impeditur dgħajfef ta' CYP2D6 u jiġi metabolizzat, sa ċertu punt, minn CYP2D6. L-ġhoti flimkien ma' cobicistat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn CYP2D6 (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Cobicistat jinibixxi t-trasportaturi ta' P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 u OATP1B3. L-ġhoti flimkien ta' cobicistat f'pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali li huma substrati ta' dawn it-

trasportaturi jista' jirriżulta f'żieda tal-koncentrazzjoni fil-plażma tal-prodotti mediċinali mogħtija flimkien (ara sezzjoni 4.5).

Bil-kontra ta' ritonavir, cobicistat mhuwiex induttur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1. Jekk ikun se jsir qlib ta' enhancer farmakokinetiku minn ritonavir għal cobicistat, matul l-ewwel ġimagħtejn ta' kura b' cobicistat hi meħtieġa l-kawtela, partikularment jekk id-doži ta' kwalunkwe prodott mediċinali mogħtija fl-istess hin jkunu ġew ittirati jew aġġustati waqt l-użu ta' ritonavir bħala enhancer farmakokinetiku (ara sezzjoni 4.5).

Rekwiżiti ta' kontraċezzjoni

Il-koncentrazzjonijiet ta' ethinyloestradiol fil-plażma jonqsu wara għoti ta' drospirenone/ethinyloestradiol flimkien ma' darunavir/cobicistat. Miżuri kontraċettivi alternattivi jew addizzjonali huma rakkomandati meta kontraċettivi bbażati fuq oestrogen jingħataw flimkien ma' darunavir/cobicistat.

Il-koncentrazzjonijiet ta' drospirenone fil-plażma jiżiedu wara l-għoti ta' drospirenone/ethinyloestradiol ma' atazanavir/cobicistat jew ma' darunavir/cobicistat. Jekk drospirenone/ethinyloestradiol jingħata flimkien ma' atazanavir/cobicistat jew darunavir/cobicistat huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku minhabba l-potenzjal għal iperkalemja.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar l-użu ta' atazanavir/cobicistat jew darunavir/cobicistat ma' kontraċettivi orali oħra. Forom alternattivi ta' kontraċezzjoni għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' Tybost u prodott mediċinali antiretrovirali

Tybost irid jingħata flimkien jew ma' atazanavir 300 mg darba kuljum jew ma' darunavir 800 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ma' ġewx stabbiliti għall-użu ta' cobicistat jew ma' atazanavir jew ma' darunavir meta jintuża fi kwalunkwe kors ta' dożaġġ ieħor. Dejta dwar l-effikaċja antivirali minn studji kkontrollati li fihom il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali hi disponibbli għal atazanavir imsaħħaħ minn cobicistat, iżda mhux għal darunavir imsaħħaħ minn cobicistat (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Tybost m'għandux jintuża bħala enhancer farmakokinetiku ta' kwalunkwe inibitur tal-protease ieħor ta' HIV-1 jew kwalunkwe prodott mediċinali antiretrovirali ieħor li jeħtieġ boosting, billi rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għal għoti flimkien bħal dan ma' ġewx stabbiliti u jistgħu jirriżultaw f'livelli insuffiċjenti fil-plażma tal-prodott(i) mediċinali antiretrovirali li jwasslu għal telf tal-effett terapewtiku u żvilupp ta' reżistenza (ara sezzjoni 4.2).

Cobicistat mogħti flimkien ma' atazanavir jew darunavir m'għandux jintuża flimkien ma' mediċina antiretrovirali oħra li teħtieġ titjib farmakokinetiku permezz tal-għoti flimkien ma' inibitur ta' CYP3A4 biex jintlaħqu l-koncentrazzjonijiet terapewtiċi mixtieqa fil-plażma (i.e., inibitur ieħor tal-protease). Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għal kombinazzjonijiet bħal dawn ma' ġewx stabbiliti u l-għoti flimkien jista' jirriżulta fi tnaqqis tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir, darunavir u/jew tal-mediċini antiretrovirali oħrajn li jeħtieġu titjib farmakokinetiku li jwassal għal telf ta' attività antivirali u żvilupp ta' reżistenza.

Tybost m'għandux jintuża flimkien ma' prodott mediċinali oħrajn li fihom cobicistat jew ma' ritonavir minhabba effetti simili ta' cobicistat u ritonavir fuq CYP3A.

Effetti fuq it-tneħħija stmata tal-krejinina

Intwera li cobicistat inaqqas it-tneħħija stmata tal-krejinina minhabba l-inibizzjoni tat-tnixxija tubulari tal-krejinina. Dan l-effett fuq il-krejinina fis-serum, li jwassal għal tnaqqis fit-tneħħija stmata tal-krejinina għandu jiġi kkunsidrat meta cobicistat jingħata lil pazjenti li fihom it-tneħħija stmata tal-krejinina tintuża biex tiggwida aspetti tal-immaniġġjar kliniku tagħhom, li jinkludu aġġustament fid-doži tal-prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin.

Tybost m'għandux jinbeda f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina inqas minn 70 mL/min jekk mediċina waħda jew aktar mogħtija fl-istess hin ikunu jeħtieġu aġġustament fid-doża bbażat fuq it-tneħħija tal-krejinina (eż. emtricitabine, lamivudine, tenofovir disoproxil jew adefovir). Ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2.

Bħalissa m'hemmx dejta biżżejjed biex jiġi stabbilit jekk l-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u cobicistat huwiex assoċjat ma' riskju ikbar ta' reazzjonijiet avversi fil-kliewi meta mqabbel ma' korsijiet li jinkludu tenofovir disoproxil mingħajr cobicistat.

Mard tal-fwied

Cobicistat ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi Ċ). Għalhekk, l-użu ta' Tybost mhuwiex rakkomandat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Tqala

It-trattament b'cobicistat u atazanavir jew darunavir matul it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala intwera li jirriżulta f'esponiment aktar baxx għal atazanavir jew darunavir meta mqabbel ma' wara t-twelid. Il-livelli ta' cobicistat jonqsu u jistgħu ma jipprovdwx biżżejjed tishiħ. It-tnaqqis sostanzjali fl-esponiment għal atazanavir jew darunavir jista' jirriżulta f'falliment viroloġiku u riskju miżjud ta' trażmissjoni ta' infezzjoni HIV mill-omm għat-tarbija. Għalhekk, it-terapija b'cobicistat u atazanavir jew darunavir m'għandhiex tinbeda matul it-tqala, u n-nisa li johorġu tqal matul it-terapija b'cobicistat u atazanavir jew darunavir għandhom jinqalbu fuq kors alternattiv (ara sezzjoni 4.6). Darunavir li jingħata ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jiġi kkunsidrat bħala kors alternattiv.

Eċċipjenti

Tybost fih is-sustanza koloranti azo sunset yellow FCF (E110), li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Cobicistat hu impeditur qawwi ta' CYP3A ibbażat fuq kif jagħmel l-effett tiegħu u hu substrat ta' CYP3A. Żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn CYP3A (li jinkludu atazanavir u darunavir) jiġu osservati mal-ġhoti flimkien ma' cobicistat. L-ġhoti ta' cobicistat flimkien ma' prodotti mediċinali li għandhom metabolit(i) attiv(i) iffurmat(i) minn CYP3A jista' jwassal għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dan/dawn il-metabolit(i) attiv(i) (ara sezzjoni 4.4).

Cobicistat hu impeditur dgħajfef ta' CYP2D6 u jiġi metabolizzat, sa ċertu punt, minn CYP2D6. L-ġhoti flimkien ma' cobicistat jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn CYP2D6 (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Cobicistat jinibixxi t-trasportaturi ta' P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 u OATP1B3. L-ġhoti flimkien ta' Tybost ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' dawn it-trasportaturi jista' jirriżulta f'żieda tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali mogħtija flimkien (ara sezzjoni 4.4)

Cobicistat mhux mistenni li jinibixxi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 jew CYP2C19.

Cobicistat mhux mistenni li jinduċi CYP3A4 jew P-gp (MDR1).

Bil-kontra ta' ritonavir, cobicistat mhuwiex induttur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1. Jekk ikun se ssir bidla ta' enhancer farmakokinetiku minn ritonavir għal cobicistat, matul l-ewwel ġimagħtejn ta' kura b'Tybost hi meħtieġa l-kawtela, partikularment jekk id-

dozi ta' kwalunkwe prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin jkunu ġew ittitrati jew aġġustati waqt l-użu ta' ritonavir bħala enhancer farmakokinetiku (ara sezzjoni 4.4).

L-użu fl-istess hin hu kontraindikata

Prodotti mediċinali li huma metabolizzati b'mod estensiv minn CYP3A u li għandhom metabolizmu 'first pass' għoli jidhru li huma l-iktar suxxettibbli għal żidiet kbar fl-esponiment meta jingħataw flimkien ma' cobicistat. L-għoti ta' cobicistat flimkien ma' prodotti mediċinali bħal dihydroergotamine, ergotamine, ergometrine, midazolam mogħti oralment, triazolam, amiodarone, quinidine, pimoziċ, lurasidone, alfuzosin, simvastatin, lovastatin, u sildenafil li huma dipendenti ħafna fuq CYP3A għat-tneħħija u li għalihom konċentrazzjonijiet għoljin fil-plażma huma assoċjati ma' avvenimenti serji u/jew ta' periklu għall-ħajja hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

L-għoti ta' cobicistat flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' CYP3A (bħal St. John's wort (*Hypericum perforatum*), rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin) jista' jirriżulta fi tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' cobicistat u konsegwentement li atazanavir jew darunavir jiġu msaħħa, li jwasslu għat-telf tal-effett terapewtiku u possibbilment l-iżvilupp ta' reżistenza (ara sezzjoni 4.3).

L-użu fl-istess hin mhumiex rakkomandat

L-għoti ta' cobicistat flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi moderati sa dgħajfa ta' CYP3A jista' jirriżulta fi tnaqqis tal-konċentrazzjoni ta' cobicistat fil-plażma u konsegwentement li atazanavir jew darunavir jiġu msaħħa, li jwasslu għat-telf tal-effett terapewtiku u possibbilment l-iżvilupp ta' reżistenza. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, etravirine, efavirenz, nevirapine, u bosentan (ara Tabella 3).

L-għoti ta' cobicistat flimkien ma' prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A jista' jirriżulta f'żieda tal-konċentrazzjoni ta' cobicistat fil-plażma. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, itraconazole, ketoconazole, u voriconazole (ara Tabella 3).

Cobicistat mogħti flimkien ma' atazanavir jew darunavir m'għandux jintuża flimkien ma' mediċina antiretrovirali oħra li teħtieġ titjib farmakokinetiku permezz tal-għoti flimkien ma' inibitur ta' CYP3A4 biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet terapewtiċi mixtieqa fil-plażma (i.e., inibitur ieħor tal-protease). Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għal kombinazzjonijiet bħal dawn ma' ġewx stabbiliti u l-għoti flimkien jista' jirriżulta fi tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir, darunavir u/jew tal-mediċini antiretrovirali oħrajn li jeħtieġu titjib farmakokinetiku li jwassal għal telf ta' attività antivirali u żvilupp ta' reżistenza.

Interazzjonijiet oħra

Interazzjonijiet ta' cobicistat u prodotti mediċinali li potenzjalment jingħataw flimkien huma elenkati fit-Tabella 3 hawn taħt (żieda hija indikata b'"↑", tnaqqis b'"↓", ebda bidla b'"↔"). Dawn l-interazzjonijiet huma bbażati fuq jew studji dwar interazzjonijiet tal-mediċina jew interazzjonijiet imbassra minħabba l-qawwa mistennija tal-interazzjoni u l-potenzjal għal avvenimenti serji u/jew ta' periklu għall-ħajja jew telf ta' effikaċja.

Għal interazzjonijiet addizzjonali bejn mediċina u oħra ma' atazanavir jew darunavir, ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv tagħhom meta tuża Tybost.

Tabella 3: Interazzjonijiet bejn cobicistat u prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal- mediċina Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' cobicistat 150 mg u atazanavir jew darunavir
ANTIRETROVIRALI		
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)		
Tenofovir disoproxil ¹	L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' cobicistat hu mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' tenofovir fil-plażma. Tenofovir: AUC: ↑ 23% C _{max} : ↑ 55%	Din iż-żieda mhijiex ikkunsidrata li hi klinikament rilevanti u ma teħtiegħ aġġustament fid-doża ta' tenofovir disoproxil.
Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)		
Efavirenz (600 mg doża waħda)	L-ghoti flimkien ta' efavirenz u cobicistat hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat fil-plażma. Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 13% C _{min} : MS	Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir jew darunavir fil-plażma jistgħu jonqsu bħala konsegwenza ta' tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza. L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Etravirine	L-interazzjoni ma gietx studjata. L-ghoti flimkien ta' etravirine u cobicistat hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat fil-plażma.	Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir jew darunavir fil-plażma jistgħu jonqsu bħala konsegwenza ta' tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza. L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Nevirapine	L-interazzjoni ma gietx studjata. L-ghoti flimkien ta' nevirapine u cobicistat hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat fil-plażma. Il-konċentrazzjonijiet ta' nevirapine fil-plażma jistgħu jżiedu meta jingħata flimkien ma' cobicistat.	Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir jew darunavir fil-plażma jistgħu jonqsu bħala konsegwenza ta' tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza. L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Rilpivirine	L-interazzjoni ma gietx studjata. L-ghoti flimkien ta' rilpivirine u cobicistat hu mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' rilpivirine fil-plażma. Rilpivirine mhuwiex mistenni li jaffettwa l-konċentrazzjoni ta' cobicistat fil-plażma.	L-ebda aġġustament fid-doża ta' rilpivirine mhu meħtiegħ meta atazanavir/cobicistat jew darunavir/cobicistat jintużaw fl-istess ħin ma' rilpivirine.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal- mediċina Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' cobicistat 150 mg u atazanavir jew darunavir
Antagonisti ta' CCR5		
Maraviroc	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Maraviroc hu substrat ta' CYP3A u l-konċentrazzjoni tiegħu fil-plażma tiżdied meta jingħata flimkien ma' impedituri qawwija ta' CYP3A.	Meta maraviroc u Tybost jingħataw flimkien, il-pazjenti għandhom jirċievu maraviroc 150 mg darbtejn kuljum. Għal aktar dettalji, ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal maraviroc.
MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET		
Antifungali		
Ketoconazole	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' ketoconazole u/jew cobicistat jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ta' cobicistat.	Meta ketoconazole jingħata ma' Tybost, id-doża massima ta' kuljum ta' ketoconazole m'għandhiex taqbeż 200 mg kuljum. Il-kawtela hi meħtieġa u monitoraġġ kliniku hu rakkomandat matul l-ghoti flimkien.
Itraconazole Voriconazole Posaconazole Fluconazole	Il-konċentrazzjonijiet ta' itraconazole, fluconazole u posaconazole jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat. Il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole jistgħu jiżdiedu jew jonqsu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat meta jsir l-ghoti flimkien ma' Tybost. Meta jingħata ma' cobicistat, id-doża massima ta' kuljum ta' itraconazole m'għandhiex taqbeż 200 mg kuljum. Voriconazole m'għandux jintuża hliet jekk il-benefiċċju possibbli jiġi kkunsidrat li jiżboq ir-riskji assoċjati mal-effett imprevedibbli fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma.
Antimikobatteriċi		
Rifabutin (150 mg kull jumejn)/Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	L-ghoti ta' rifabutin, induttur qawwi ta' CYP3A, jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat u elvitegravir fil-plażma. Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 66% Rifabutin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↑ 525% C _{max} : ↑ 384% C _{min} : ↑ 394%	L-ghoti ta' cobicistat flimkien ma' rifabutin mhuwiex rakkomandat. Jekk il-kombinazzjoni tkun meħtieġa, id-doża rakkomandata ta' rifabutin hi ta' 150 mg 3 darbiet fil-gimgha f'jiem fissi (pereżempju Tnejn-Erbgħa-Gimgha). Żieda fil-monitoraġġ hi meħtieġa għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin li jinkludu newtopenija u uveite minhabba ż-żieda mistennija fl-esponent għal desacetyl-rifabutin. Tnaqqis addizzjonali fid-doża ta' rifabutin ma' gietx studjat. Wieħed għandu jzomm f'moħħu li doża ta' 150 mg darbtejn fil-gimgha tista' ma' tippovdix l-aħjar esponent għal rifabutin, u għaldaqstant twassal għal riskju ta' reżistenza għal rifabutin u li t-treatment ma' jirnexxi.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal- mediċina Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' cobicistat 150 mg u atazanavir jew darunavir
Antibijotiċi makrolidi		
Clarithromycin	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' clarithromycin jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' cobicistat.	Il-konċentrazzjonijiet ta' clarithromycin jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat. Antibijotiċi alternattivi għandhom jiġu kkunsidrati għall-ghoti flimkien ma' atazanavir/cobicistat. Ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' atazanavir għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ. Meta clarithromycin jingħata flimkien ma' darunavir/cobicistat, ikkonsulta s- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' darunavir għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ.
ANTINEOPLASTIĊI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.	Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' Tybost li jirriżultaw fil-potenzjal għal żieda fl- avvenimenti avversi normalment assoċjata ma' dawn il-prodotti mediċinali kontra l-kanċer.
GLUKOKORTIKOJDI		
Kortikosteroidi		
Kortikosteroidi primarjament metabolizzati minn CYP3A (inklużi betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone).	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet fil- plazma ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat, li jirriżultaw f'konċentrazzjonijiet ta' cortisol fis-serum imnaqsa.	L-użu fl-istess hin ta' cobicistat u kortikosteroidi li huma metabolizzati minn CYP3A eż. fluticasone propionate jew kortikosteroidi oħra li jingħibdu man- nifs jew nażali jista' jżid ir-riskju tal- iżvilupp ta' effetti sistemici tal- kortikosteroidi, inkluż is-sindrome ta' Cushing u s-suppressjoni adrenali. L-ghoti flimkien ma' kortikosteroidi metabolizzati minn CYP3A mhuwiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-pazjent ma jkunx akbar mir- riskju, li f' dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sistemici tal-kortikosteroidi. Kortikosteroidi alternattivi li huma anqas dipendenti fuq il-metaboliżmu tas- CYP3A eż. beclomethasone għal użu intra-nażali jew ta' inalazzjoni għandhom jitqiesu, b'mod partikolari għal użu fit- tul. Għall-ghoti flimkien ma' kortikosteroidi li jingħataw minn fuq il-ġilda sensitivi għall-impediment ta' CYP3A, irreferi għat-tagħrif dwar il-preskrizzjoni tal-kortikoidi għall-kundizzjonijiet u l-użi li jgawwu l-assorbiment sistemiku tiegħu.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal- mediċina Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' cobicistat 150 mg u atazanavir jew darunavir
ANTIDIJABETIĊI ORALI		
Metformin	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Cobicistat jinibixxi b'mod reversibbli MATE1, u l-konċentrazzjonijiet ta' metformin jistgħu jiżdedu meta jingħata flimkien ma' cobicistat.	Monitoraġġ b'attenzjoni tal-pazjent u aġġustament fid-doża ta' metformin huma rakkomandati f'pazjenti li jkunu qed jieħdu Tybost.
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI		
Methadone	Methadone: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża ta' methadone mhu meħtieġ.
Buprenorphine/Naloxone	Buprenorphine: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Naloxone: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	L-ebda aġġustament fid-doża ta' cobicistat mhu meħtieġ.
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Drospirenone/Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg doża waħda)/ Darunavir (800 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	Drospirenone: AUC: ↑ 58% C _{max} : ↔ C _{min} : NC Ethinylestradiol: AUC: ↓ 30% C _{max} : ↔ C _{min} : NC	Il-konċentrazzjonijiet ta' ethinylestradiol fil-plażma jonqsu wara għoti ta' drospirenone/ethinylestradiol flimkien ma' darunavir/cobicistat. Miżuri kontraċettivi alternattivi jew addizzjonali huma rakkomandati meta kontraċettivi bbażati fuq oestrogen jingħataw flimkien ma' darunavir/cobicistat. Il-konċentrazzjonijiet ta' drospirenone fil-plażma jiżdedu wara l-ghoti ta' drospirenone/ethinylestradiol flimkien ma' darunavir/cobicistat. Jekk drospirenone/ethinylestradiol jingħata flimkien ma' darunavir/cobicistat hu rakkomandat monitoraġġ kliniku minhabba l-potenzjal għal iperkalemja.
Drospirenone/Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg doża waħda)/Atazanavir (300 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	Drospirenone: AUC: ↑ 130% C _{max} : ↔ C _{min} : NC Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NC	Il-konċentrazzjonijiet ta' drospirenone fil-plażma jiżdedu wara l-ghoti ta' drospirenone/ethinylestradiol flimkien ma' atazanavir/cobicistat. Jekk drospirenone/ethinylestradiol jingħata flimkien ma' atazanavir/cobicistat hu rakkomandat monitoraġġ kliniku minhabba l-potenzjal għal iperkalemja.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal- mediċina Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' cobicistat 150 mg u atazanavir jew darunavir
Norgestimate/Ethinylestradiol	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' norgestimate jistgħu jiġu affettwati bl-ghoti flimkien ma' cobicistat.	M'hemm l-ebda <i>data</i> disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar l-użu ta' darunavir/cobicistat jew atazanavir/cobicistat ma' kontraċettivi orali oħra minbarra drospirenone/ethinylestradiol. Forom alternattivi ta' kontraċezzjoni għandhom jiġu kkunsidrati.
MEDIĊINI ANTIARRITMIĊI		
Disopyramide Flecainide Lidocaine sistemiku Mexiletine Propafenone	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali antiarritmiċi jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.	Il-kawtela hi meħtieġa u monitoraġġ kliniku hu rakkomandat meta dawn il-prodotti mediċinali antiarritmijaċi jingħataw flimkien ma' Tybost.
Digoxin (0.5 mg doża wahda)/Cobicistat (150 mg doži multipli)	Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' digoxin jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat. Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41% C _{min} : MS	Il-konċentrazzjoni massima ta' digoxin tiżdied meta jingħataw flimkien ma' Tybost. L-iktar doża baxxa ta' digoxin għandha tiġi preskritta inizjalment. Il-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati u għandhom jintużaw għat-titrazzjoni tad-doża ta' digoxin biex jinkisbu l-effetti kliniċi mixtieqa.
MEDIĊINI KONTRA L-PRESSJONI GĦOLJA		
Metoprolol Timolol	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi tar-riċetturi beta jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat u tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ meta dawn l-imblokkaturi beta jingħataw flimkien ma' Tybost.
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi tal-kanal tal-calcium jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.	Monitoraġġ kliniku tal-effetti terapewtiċi u l-avvenimenti avversi hu rakkomandat meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' Tybost.
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' ENDOTHELIN		
Bosentan	L-interazzjoni ma' gietx studjata. L-ghoti flimkien ta' bosentan ma' cobicistat jista' jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat fil-plażma.	Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir jew darunavir fil-plażma jistgħu jonqsu bħala konsegwenza ta' tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza. L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal- mediċina Bidla medja f'perċentwali fil-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' cobicistat 150 mg u atazanavir jew darunavir
MEDIĊINI KONTRA T-TAGĦQID TAD-DEMM		
Dabigatran	L-interazzjoni ma' gietx studjata. L-ghoti flimkien ma' Tybost jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma b'effetti simili bħal daww osservati b'impedituri qawwija oħra ta' P-gp.	L-ghoti ta' cobicistat flimkien ma' dabigatran huwa kontraindikata.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	L-interazzjoni ma' gietx studjata. L-ghoti flimkien ma' cobicistat jista' jwassal għal żieda fil- konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' DOAC, li tista' twassal għal riskju miżjud ta' ħruġ ta' demm.	L-ghoti ta' apixaban, rivaroxaban jew edoxaban flimkien ma' Tybost mhuwiex rakkomandata.
Warfarin	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' warfarin jistgħu jiġu affettwati meta jingħata flimkien ma' cobicistat.	Hu rakkomandata li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jiġi mmonitorjat meta jingħata flimkien ma' Tybost.
SUSTANZI KONTRA L-PLEJTLITS		
Clopidogrel	L-interazzjoni ma' gietx studjata. L-ghoti ta' clopidogrel flimkien ma' cobicistat huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit attiv ta' clopidogrel, li jista' jnaqqas l-attività ta' clopidogrel kontra l-plejtlits.	L-ghoti ta' clopidogrel flimkien ma' cobicistat mhuwiex rakkomandata.
Prasugrel	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Cobicistat mhuwiex mistenni li jkollu effett klinikament rilevanti fuq il- konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit attiv ta' prasugrel.	L-ebda aġġustament fid-doża ta' prasugrel mhu meħtieġ.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' cobicistat 150 mg u atazanavir jew darunavir
MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJIET		
Carbamazepine (200 mg darbtejn kuljum)/Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	<p>L-ghoti ta' carbamazepine, induttur qawwi ta' CYP3A, jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat fil-plażma.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{max}: ↓ 72% C_{min}: ↓ 90%</p> <p>Carbamazepine: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↑ 40% C_{min}: ↑ 51%</p> <p>Carbamazepine-10,11-epoxide: AUC: ↓ 35% C_{max}: ↓ 27% C_{min}: ↓ 41%</p>	Carbamazepine, induttur qawwi ta' CYP3A, inaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat fil-plażma u dawk ta' atazanavir jew darunavir, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza. L-ghoti flimkien ta' cobicistat ma' carbamazepine hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
AGONIST TAR-RICETTURA BETA LI JINGĦIBED MAN-NIFS		
Salmeterol	<p>L-interazzjoni ma' gietx studjata.</p> <p>L-ghoti flimkien ta' salmeterol ma' cobicistat jista' jirriżulta f'żieda tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' salmeterol.</p>	<p>Żieda tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' salmeterol huma assoċjati mal-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja.</p> <p>L-ghoti flimkien ta' salmeterol u Tybost mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).</p>
IMPEDITURI TA' HMG-COA REDUCTASE		
Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	<p>L-interazzjoni ma' gietx studjata.</p> <p>Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' impedituri ta' HMG Co-A reductase jistgħu jiżiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.</p>	<p>Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pitavastatin, fluvastatin jew pravastatin huma mistennija li jiżiedu meta jingħataw flimkien ma' atazanavir/cobicistat jew darunavir/cobicistat.</p> <p>Għandu jkun hemm kawtela meta cobicistat jingħataw flimkien ma' pitavastatin.</p> <p>Ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' atazanavir jew darunavir għal informazzjoni addizzjonali dwar l-użu flimkien ma' dawn il-prodotti mediċinali.</p>
Rosuvastatin (10 mg doża waħda)/Atazanavir (300 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	<p>Rosuvastatin: AUC: ↑ 242% C_{max}: ↑ 958% C_{min}: NC</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Il-konċentrazzjonijiet ta' rosuvastatin fil-plażma jiżiedu meta jingħataw flimkien ma' atazanavir/cobicistat.</p> <p>Meta l-ghoti flimkien ikun neċessarju, taqbiżx l-10 mg ta' rosuvastatin kuljum u monitora għal kliniku għas-sigurtà (eż. mijopatija) hu rakkomandat.</p>

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' cobicistat 150 mg u atazanavir jew darunavir
Rosuvastatin (10 mg doża waħda)/Darunavir (800 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 93% C _{max} : ↑ 277% C _{min} : NC Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Il-konċentrazzjonijiet ta' rosuvastatin fil-plażma jiżiedu meta jingħata flimkien ma' darunavir/cobicistat. Hu rakkomandat li tibda bl-inqas doża rakkomandata ta' rosuvastatin u titrazzjoni bbażata fuq rispons kliniku filwaqt li jkun hemm monitoraġġ għas-sigurtà (eż. mijopatija).
Atorvastatin (10 mg doża waħda)/Atazanavir (300 mg)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	Atorvastatin: AUC: ↑ 822% C _{max} : ↑ 1785% C _{min} : NC Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Il-konċentrazzjonijiet ta' atorvastatin fil-plażma jiżiedu meta jingħata flimkien ma' atazanavir/cobicistat. L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
Atorvastatin (10 mg doża waħda)/Darunavir (800 mg)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	Atorvastatin: AUC: ↑ 290% C _{max} : ↑ 319% C _{min} : NC Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Il-konċentrazzjonijiet ta' atorvastatin fil-plażma jiżiedu meta jingħata flimkien ma' darunavir/cobicistat. Meta l-ghoti flimkien ikun neċessarju, hu rakkomandat li tibda b'doża ta' atorvastatin ta' 10 mg u titrazzjoni bbażata fuq rispons kliniku filwaqt li jkun hemm monitoraġġ għas-sigurtà (eż. mijopatija).
IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE TA' TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Impedituri ta' PDE-5 huma primarjament metabolizzati minn CYP3A. L-ghoti flimkien ma' cobicistat jista' jirriżulta f'żieda tal-konċentrazzjonijiet ta' sildenafil, tadalafil u vardenafil fil-plażma, li jista' jirriżulta f'reazzjonijiet avversi assoċjati ma' impeditur ta' PDE-5.	L-ghoti flimkien ta' Tybost ma' sildenafil għat-trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari hu kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). Għandu jkun hemm kawtela, li tinkludi konsiderazzjoni ta' tnaqqis fid-doża, meta Tybost jingħata flimkien ma' tadalafil għat-trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari. Għat-trattament ta' disfunzjoni erettili, hu rakkomandat li doża waħda ta' sildenafil ta' mhux aktar minn 25 mg fi 48 siegħa, vardenafil mhux aktar minn 2.5 mg fi 72 siegħa, jew tadalafil mhux aktar minn 10 mg fi 72 siegħa, jingħataw flimkien ma' Tybost.
ANTIDIPRESSANTI		
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)		
Trazodone	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' trazodone jistgħu jiżiedu meta jingħata flimkien ma' cobicistat.	Titrazzjoni tad-doża tista' tkun meħtieġa għall-biċċa l-kbira tal-prodotti mediċinali tal-klassi SSRI, meta jingħataw flimkien ma' Tybost.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' cobicistat 150 mg u atazanavir jew darunavir
IMMUNOSUPPRESSANTI		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-immunosoppressanti jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.	Monitoraġġ terapewtiku hu rakkomandat meta jingħataw flimkien ma' Tybost.
NEWROLETTIĊI		
Perphenazine Risperidone Thioridazine	L-interazzjoni ma' gietx studjata. L-ghoti flimkien ta' newrolettici ma' cobicistat jista' jirriżulta f'żieda tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' newrolettici.	Għal dawn in-newrolettici, ikkunsidra t-tnaqqis tad-doża tan-newrolettiku meta jingħataw flimkien ma' Tybost.
SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI		
Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn is-sedattivi/mediċini ipnotici jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.	Għal dawn is-sedattivi/mediċini ipnotici, it-tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ u l-monitoraġġ tal-konċentrazzjoni hu rakkomandat.
MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA		
Colchicine	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' colchicine fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.	Tnaqqis fid-doża ta' colchicine jista' jkun meħtieġ. Cobicistat m'għandux jingħataw flimkien ma' colchicine lil pazjenti b'indebolimenti tal-kliwi jew tal-fwied.

MS = mhux stabbilit

NC = mhux ikkalkulat

DOAC = mediċina kontra t-tagħqid tad-demem diretta li tingħata mill-halq

¹ L-istudju twettaq b'tenofovir disoproxil fumarate

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta klinika, jew hemm dejta klinika limitata, dwar l-użu ta' cobicistat f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma jurux effetti tossici diretti jew indiretti ta' cobicistat fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

It-trattament b'cobicistat u atazanavir jew darunavir matul it-tqala jirriżulta f'esponiment aktar baxx għal atazanavir jew darunavir li jista' jiġi assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' falliment viroloġiku u żieda fir-riskju ta' trażmissjoni tal-infezzjoni tal-HIV mill-omm għat-tarbija. It-terapija b'cobicistat u atazanavir jew darunavir m'għandhiex tinbeda matul it-tqala, u n-nisa li joħorġu tqal matul it-terapija b'cobicistat u atazanavir jew darunavir għandhom jinqalbu fuq kors alternattiv (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Mhux magħruf jekk cobicistat/metaboliti jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-omm. Dejta farmakodinamika / tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' cobicistat/metaboliti

fil-ħalib tas-sider. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għalhekk, Tybost m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

M'hemmx dejta umana disponibbli fuq l-effett ta' cobicistat fuq il-fertilità. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena ta' cobicistat fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tybost m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu informati li ġie rrapportat sturdament matul it-trattament b'korsijiet li kien fihom cobicistat.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi għal atazanavir imsahħah minn cobicistat kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' atazanavir imsahħah minn ritonavir. L-iktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti għal atazanavir imsahħah minn cobicistat kienu assoċjati ma' livelli għoljin ta' bilirubina (ara Tabella 4).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà ta' cobicistat hija bbażata fuq dejta fuq 144 ġimgħa mill-Istudju kliniku ta' fażi 3 (GS-US-216-0114), li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat b'mod attiv, li fih 692 pazjent li qatt ma rċievew kura fil-passat irċievew mill-inqas doża waħda ta' atazanavir imsahħah minn cobicistat (n = 344) jew atazanavir imsahħah minn ritonavir (n = 348) mogħtija ma' kombinazzjoni ta' doża fissa ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate. Minn dawn is-692 pazjent, 613 (300 atazanavir/cobicistat u 313 atazanavir/ritonavir) u 496 (250 atazanavir/cobicistat u 246 atazanavir/ritonavir) irċievew mill-inqas 48 u 144 ġimgħa ta' kura, rispettivament.

Reazzjonijiet avversi għal atazanavir imsahħah minn cobicistat matul il-144 ġimgħa ta' esperjenza tal-istudji kliniċi mill-Istudju GS-US-216-0114 huma elenkati f'Tabella 4, hawn taħt, skont il-klassi ta' sistema tal-organi fil-ġisem u skont il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Il-frekwenzi huma deskritti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), u mhux magħruf (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli).

Tabella 4: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi għal atazanavir imsahħah minn cobicistat ibbażati fuq l-esperjenza ta' 144 ġimgħa mill-Istudju ta' fażi 3 GS-US-216-0114

Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Komuni:	iperġlicemija, żieda fl-aptit
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	
Komuni:	insonnja, ħolm anormali
Mhux komuni:	dipressjoni, disturb fl-irqad
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni:	uġiġħ ta' ras, sturdament, ngħas, tibdil fit-togħma
<i>Disturbi fl-għajnejn:</i>	
Komuni ħafna:	suffejra (l-abjad tal-għajn jisfar)

Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Komuni hafna:	dardir
Komuni:	rimentar, dijarea, dispepsija, uġiġħ ta' żaqq, neġħa fiż-żaqq, gass, ħalq xott
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	
Komuni hafna:	suffejra
Komuni:	iperbilirubinimja
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	
Komuni:	raxx
Mhux komuni:	ħakk
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	
Mhux komuni:	mijaġġa
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>	
Mhux komuni:	ġebħa fil-kilwa, ematurija, proteinurja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni:	għeja kbira
Mhux komuni:	deni, astenja

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Indeboliment renali

Intwera li cobicistat inaqqas it-tneħħija stmata tal-kreatinina minħabba inibizzjoni ta' tnixxija tubulari tal-kreatinina. Żieda tal-kreatinina fis-serum mil-linja bażi biss minħabba l-effett inibitorju ta' cobicistat ġeneralment ma taqbiżx 0.4 mg/dL.

Fl-Istudju GS-US-216-0114, tnaqqis fit-tneħħija stmata tal-kreatinina seħħet kmieni fil-kura b'cobicistat, u wara t-tnaqqis stabbilizza ruħu. Il-bidla medja (\pm SD) fir-rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR) bil-metodu ta' Cockcroft-Gault wara 144 ġimħa ta' kura kienet ta' -15.1 ± 16.5 mL/min fil-grupp ta' atazanavir imsaħħaħ minn cobicistat u kombinazzjoni ta' doża fissa ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate u -8.0 ± 16.8 mL/min fil-grupp ta' atazanavir imsaħħaħ minn ritonavir u kombinazzjoni ta' doża fissa ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate.

Effetti fuq il-fwied

Fl-Istudju GS-US-216-0114, iperbilirubinimja ($> 1 \times$ ULN) kienet komuni: 97.7% fil-grupp ta' kombinazzjoni ta' doża fissa ta' atazanavir imsaħħaħ minn cobicistat u emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate u 97.4% fil-grupp ta' kombinazzjoni ta' doża fissa ta' atazanavir imsaħħaħ minn ritonavir u emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate sal-144 ġimħa ta' kura. Madankollu, perċentwali oghla ta' individwi fil-grupp imsaħħaħ minn cobicistat kellhom żidiet fil-bilirubina totali ta' $> 2 \times$ ULN minn dawħ fil-grupp imsaħħaħ minn ritonavir (88.0% *versus* 80.9%). Ir-rati ta' twaqqif tal-mediċina tal-istudju minħabba avvenimenti avversi relatati mal-bilirubina kienu baxxi u simili fiż-żewġ gruppi (4.9% fil-grupp imsaħħaħ minn cobicistat u 4.0% fil-grupp imsaħħaħ minn ritonavir). Żieda ta' $> 3 \times$ ULN f'alanine aminotransferase jew aspartate aminotransferase ġiet osservata fi 12.8% tal-individwi fil-grupp imsaħħaħ minn cobicistat u fi 9.0% fil-grupp imsaħħaħ minn ritonavir.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' cobicistat ġiet evalwata f'21 pazjent pedjatriku soppressi b'mod viroloġiku u infettati bl-HIV-1 bejn l-etajiet ta' 12 sa < 18 -il sena għal 48 ġimħa fi studju kliniku open-label (GS-US-216-0128) ta' atazanavir (n = 14) jew darunavir (n = 7) imsaħħa minn cobicistat flimkien ma' żewġ NRTIs. F'dan l-istudju, il-profil tas-sigurtà ta' cobicistat kien simili għal dak fl-adulti.

Popolazzjoni(jiet) speċjali oħrajn

Pazjenti b'indeboliment renali

Is-sigurtà ta' Tybost fi 73 pazjent infettati bl-HIV-1 li ngħataw kura fil-passat li kellhom indeboliment renali ħafif sa moderat (eGFR ta' 50-89 mL/min bil-metodu ta' Cockcroft-Gault) li qalbu enhancer farmakokinetiku minn ritonavir għal cobicistat ġiet evalwata fl-Istudju kliniku open-label

(GS-US-236-0118) ta' atazanavir imsaħħaħ minn cobicistat jew darunavir imsaħħaħ minn cobicistat flimkien ma' żewġ NRTIs. F'gimgha 96 il-bidla medja tal-krejinina fis-serum kienet ta' 0.07 ± 0.15 mg/dL u l-bidla medja f'eGFR bil-metodu ta' Cockcroft-Gault kienet ta' -6.2 ± 9.07 mL/min. L-effett ta' cobicistat fuq il-krejinina fis-serum u eGFR f'pazjenti li jaqilbu minn ritonavir għal cobicistat fl-Istudju GS-US-236-0118 kien konsistenti mal-effett f'pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat fl-Istudju GS-US-216-0114.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Jekk isehħ każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8). Il-kura ta' doża eċċessiva b'cobicistat tikkonsisti minn miżuri ġenerali ta' appoġġ li jinkludu monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' cobicistat. Billi cobicistat jeħel haħna mal-proteini tal-plażma, mhux mistenni li hu se jitneħħa b'mod sinifikanti permezz ta' emodijalisi jew dijalisi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Il-prodotti terapewtiċi l-oħrajn kollha, Kodiċi ATC: V03AX03

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Cobicistat huwa impeditur selettiv, ibbażat fuq kif jagħmel l-effett tiegħu, ta' ċitokromi P450 tas-sottofamilja ta' CYP3A. L-inibizzjoni tal-metaboliżmu medjat minn CYP3A minn cobicistat ittejjeb l-esponiment sistemiku ta' substrati ta' CYP3A (bħal atazanavir jew darunavir) li għandhom bijodisponibilità orali limitata u half-life qasira minħabba l-metaboliżmu dipendenti fuq CYP3A.

L-effett ta' cobicistat fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir intwera fis-sottostudju farmakokinetiku (n = 48) tal-Istudju ta' fażi 3 GS-US-216-0114 li fih pazjenti infettati bl-HIV-1 irċievew atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg jew atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg, it-tnejn flimkien ma' kombinazzjoni ta' doża fissa ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate. Il-parametri farmakokinetiċi ta' atazanavir fl-istat fiss kienu komparabbli meta ssaħħu b'cobicistat *versus* ritonavir (ara Tabella 5).

Tabella 5: Parametri farmakokinetiċi [medja ± SD (%CV)] ta' atazanavir fis-sottostudju farmakokinetiku tal-Istudju ta' fażi 3 GS-US-216-0114

Parametri farmakokinetiċi ta' 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 Flimkien ma' kors fl-isfond ta' kombinazzjoni ta' doża fissa emtricitabine 200 mg u tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

L-effett farmakokinetiku li jtejjeb ta' cobicistat fuq darunavir ġie evalwat fl-Istudju kliniku ta' fażi 1 GS-US-216-0115 f'31 individwi b'saħħithom li ngħataw darunavir 800 mg flimkien ma' cobicistat

150 mg jew ritonavir 100 mg, kollha darba kuljum, għal għaxart ijiem. Il-parametri farmakokinetiċi ta' darunavir fl-istat fiss kienu komparabbli meta ssaħħu b' cobicistat *versus* ritonavir (ara Tabella 6).

Tabella 6: Parametri farmakokinetiċi [medja ± SD (%CV)] ta' darunavir 800 mg mogħti flimkien ma' cobicistat 150 mg jew ritonavir 100 mg darba kuljum

Parametri farmakokinetiċi ta' darunavir	Darunavir 800 mg + cobicistat 150 mg darba kuljum (n = 31)	Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg darba kuljum (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 antivirali *in vitro*

Cobicistat m' għandu l-ebda attività antivirali li tista' tiġi osservata kontra l-HIV-1, HBV jew HCV u ma jantagonizzax l-effett antivirali ta' impedituri tal-HIV.

Esperjenza klinika

Dejta dwar l-effikaċja antivirali minn studji kkontrollati li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b' mod każwali hi disponibbli għal atazanavir imsaħħaħ minn cobicistat, iżda mhux għal darunavir imsaħħaħ minn cobicistat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

F'pazjenti infettati bl-HIV-1 li qatt ma rċievew trattament fil-passat

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' cobicistat ma' atazanavir f'pazjenti infettati bl-HIV-1 ġew evalwati fl-Istudju ta' fażi 3 li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind, ikkontrollat b' mod attiv GS-US-216-0114 f'pazjenti infettati bl-HIV-1 bi tneħħija stmata tal-krejatina fil-linja bażi ta' aktar minn 70 mL/min li qatt ma rċievew kura fil-passat (n = 692).

Pazjenti ntgħażlu b' mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg darba kuljum jew atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg darba kuljum, kull wieħed mogħti b' kors fiss fl-isfond li kien fih tenofovir disoproxil fumarate 300 mg u emtricitabine 200 mg mogħtija bħala pillola kombinata ta' doża fissa. L-għażla b' mod każwali ġiet stratifikata permezz ta' skrinjar tal-livell tal-HIV-1 RNA ($\leq 100,000$ kopja/mL jew $> 100,000$ kopja/mL). Ir-rata ta' rispons viroloġiku ġiet evalwata fiż-żewġ partijiet tal-istudju dwar il-kura u rispons viroloġiku ġie definit bħala li jinkiseb ammont virali li ma jistax jiġi osservat (< 50 HIV-1 RNA kopja/mL). Il-vajrusijiet kienu magħrufa li huma suxxettibbli għal atazanavir, emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate fil-linja bażi.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi u r-riżultati tat-trattament f' ġimgħat 48 u 144 għall-Istudju GS-US-216-0114 huma ppreżentati f' Tabelli 7 u 8, rispettivament.

Tabella 7: Karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi ta' individwi adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma ngħataw trattament b'mediċini antiretrovirali fil-passat fl-Istudju GS-US-216-0114

	Atazanavir + cobicistat^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^a (n = 348)
Karatteristiċi Demografiċi		
Medjan ta' età, snin (min-mas)	36 (19-62)	37 (19-70)
Sess		
Raġel	83.4%	82.5%
Mara	16.6%	17.5%
Etniċità		
Abjad	57.6%	61.8%
Suwed jew ta' Nisel Afrikan	18.9%	18.1%
Asjatiċi	12.8%	10.6%
Oħrajn	10.8%	9.5%
Karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi		
Medjan ta' plażma fil-linja bażi HIV-1 RNA (medda) log ₁₀ kopji/mL	4.78 (3.22-6.43)	4.84 (3.21-6.44)
Perċentwali ta' individwi b'ammont virali ta' > 100,000 kopja/mL	38.4%	41.1%
Medjan fil-linja bażi tal-għadd ta' ċelluli CD4+ (medda), ċellula/mm ³	348 (1-1,075)	341 (10-1,455)
Perċentwali ta' individwi b'għadd ta' ċelluli CD4+ ta' ≤ 200 ċellula/mm ³	17.4%	16.4%

^a Flimkien ma' kors fl-isfond ta' kombinazzjoni ta' doża fissa ta' emtricitabine 200 mg u tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

Tabella 8: Rizultat viroloġiku ta' trattament magħżul b'mod każwali tal-Istudju GS-US-216-0114 f'gimghat 48 u 144

	Gimgha 48^a		Gimgha 144^b	
	Atazanavir + cobicistat^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)	Atazanavir + cobicistat^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)
Suċċess viroloġiku				
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL	85%	87%	72%	74%
Differenza fit-trattament	-2.2% (95% CI = -7.4%, 3.0%)		-2.1% (95% CI = -8.7%, 4.5%)	
Insuffiċjenza viroloġika^c	6%	4%	8%	5%
L-ebda dejta viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' gimgha 48 jew 144	9%	9%	20%	21%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba avveniment avvers jew mewt ^d	6%	7%	11%	11%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħrajn u l-aħħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli ^e	3%	2%	8%	10%
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-mediċina fl-istudju	0%	0%	< 1%	< 1%

^a L-intervall ta' żmien ta' gimgha 48 hu bejn jum 309 u 378 (inklużiv).

^b L-intervall ta' żmien ta' gimgha 144 hu bejn jum 967 u 1.050 (inklużiv).

^c Jinkludi individwi li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervalli ta' żmien f'gimgha 48 jew 144; individwi li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; individwi li waqfu għal raġunijiet li m'humiex avveniment avvers; mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.

^d Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba avveniment avvers (AE) jew mewt fi kwalunkwe hin minn jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irriżulta fl-ebda dejta viroloġika fuq it-trattament matul l-intervall ta' żmien speċifikat.

^e Jinkludi individwi li waqfu għal raġunijiet li m'humiex avveniment avvers, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja, eż., irtiraw il-kunsens, nuqqas ta' follow-up.

^f Flimkien ma' kors fl-isfond ta' kombinazzjoni ta' doża fissa ta' emtricitabine 200 mg u tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

Atazanavir + cobicistat + kombinazzjoni ta' doża fissa ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate ma kinux inferjuri fil-kisba ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/mL meta mqabbla ma' atazanavir + ritonavir kif ukoll kombinazzjoni ta' doża fissa ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate.

Il-bidliet fl-għadd taċ-ċelluli CD4+ sat-48 u l-144 ġimgħa fl-Istudju GS-US-216-0114 huma pprezentati fit-Tabella 9.

Tabella 9: Bidliet fl-għadd taċ-ċelluli CD4+ sat-48 u l-144 ġimgħa fl-Istudju GS-US-216-0114

	Ġimgħa 48		Ġimgħa 144	
	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)
Medja taż-żieda mil-linja bażi fl-għadd taċ-ċelluli-T CD4+ (ċelluli/mm ³) ^b	213	219	310	332

^a Flimkien ma' kors fl-isfond ta' kombinazzjoni ta' doża fissa ta' emtricitabine 200 mg u tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

^b Neqsin = analiżi eskluża

F'analizi ta' individwi li fihom il-kura ma rnexxiex fl-Istudju GS-US-216-0114 sa ġimgħa 144, dejta ġenotipika li setgħet tiġi evalwata minn iżolati paired fil-linja bażi u ta' kura ma rnexxiex kienu disponibbli għall-21 falliment viroloġiku kollha fil-grupp ta' cobicistat. Fost il-21 pazjent, 3 żviluppaw is-sostituzzjoni ta' rezistenza M184V assoċjata ma' emtricitabine. L-ebda individwu ma żviluppa s-sostituzzjonijiet ta' rezistenza K65R jew K70E, assoċjati ma' tenofovir jew kwalunkwe sostituzzjoni ta' rezistenza primarja assoċjata ma' inibituri tal-proteases. Fil-grupp ta' ritonavir, dejta ġenotipika kienet disponibbli għad-19-il falliment viroloġiku kollha. Fost id-19-il pazjent, 1 żviluppa s-sostituzzjoni ta' rezistenza M184V assoċjata ma' emtricitabine bl-ebda sostituzzjonijiet ta' rezistenza assoċjati ma' tenofovir jew kwalunkwe sostituzzjoni ta' rezistenza primarja assoċjata ma' inibituri tal-proteases.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' cobicistat ma' atazanavir jew darunavir ġew evalwati fi Studju ta' fażi 2/3 open-label GS-US-216-0128 f'21 pazjent pedjatriku soppressi b'mod viroloġiku u infettati bl-HIV-1 bejn l-etajiet ta' 12 u < 18-il sena bi tneħħija stmata tal-kreatinina fil-linja bażi ta' ≥ 90 mL/min. Il-pazjenti rċevew cobicistat 150 mg darba kuljum flimkien ma' atazanavir 300 mg darba kuljum (n = 14) jew ma' darunavir 800 mg darba kuljum (n = 7), kull wieħed mogħti ma' kors fl-isfond li kien fih żewġ NRTIs.

L-età medja tal-pazjenti kienet ta' 14-il sena (medda: 12 sa 17); 62% kienu rġiel; 38% kienu Asjatiċi, 33% kienu Bojod, u 19% kienu Suwed. Fil-linja bażi, 20/21 individwu kellhom < 50 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1 fil-plażma u individwu wieħed kellu = 50 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1 fil-plażma.

Fil-pazjenti ttrattati b'cobicistat + atazanavir, il-medjan tal-għadd ta' ċelluli CD4+ u CD4+% fil-linja bażi kien ta' 770 ċellula/mm³ (medda: 486 sa 1765) u 33% (medda: 23% sa 45%), rispettivament. Fil-Ġimgħa 48, 93% (13/14) tal-pazjenti żammew RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL u l-medjan ta' bidla mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ u CD4+% kien ta' -60 ċellula/mm³ u -0.3%, rispettivament. Fil-pazjenti ttrattati b'cobicistat + darunavir, il-medjan tal-għadd ta' ċelluli CD4+ u CD4+% fil-linja bażi kien ta' 1117 ċellula/mm³ (medda: 658 sa 2416) u 45% (medda: 28% sa 56%), rispettivament. Fil-Ġimgħa 48, 86% (6/7) tal-pazjenti żammew RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL (individwu wieħed kellu *data* nieqsa) u l-medjan ta' bidla mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ u CD4+% kien ta' -342 ċellula/mm³ u -6%, rispettivament. B'mod globali, 3 mill-21 pazjent ikkwalikaw għal analiżi tar-reżistenza: pazjent wieħed ma wera l-ebda rezistenza għal protease jew reverse transcriptase u tnejn kellhom *data* nieqsa minhabba falliment tal-assaġġ.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'cobicistat f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' infezzjoni bl-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-għoti ta' cobicistat mill-ħalq mal-ikel f'individwi infettati bl-HIV-1, il-koncentrazzjonijiet massimi ta' cobicistat fil-plażma ġew osservati 4 sigħat wara d-doża. Il-medja fl-istat fiss tas- C_{max} , AUC_{tau} , u C_{trough} (medja \pm SD) wara dozi multipli ta' cobicistat f'individwi infettati bl-HIV-1 ($n = 68$), rispettivament, kienu $1.2 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$, $10.9 \pm 3.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, u $0.07 \pm 0.07 \mu\text{g/mL}$.

Studju dwar l-effett tal-ikel ma twettaqx għal Tybost. Fl-istudji kliniċi, cobicistat ingħata flimkien ma' atazanavir jew darunavir taħt kundizzjonijiet li fihom il-partecipanti kienu kielu, b'konformità mas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawn il-medicini. Hu rakkomandat li Tybost jingħata mal-ikel.

Distribuzzjoni

Cobicistat jeħel b'rata ta' 97-98% mal-proteini tal-plażma tal-bniedem u l-medja tal-proporzjon tal-koncentrazzjoni tal-medicina fil-plażma mqabbla ma' dik fid-demmi kienet ta' 2.

Bijotrasformazzjoni

Cobicistat hu metabolizzat permezz ta' CYP3A (maġġuri) - u ossidazzjoni medjata minn CYP2D6 (minuri) u ma jgħaddix minn glukoronidazzjoni. Wara l-għoti mill-ħalq ta' [^{14}C]cobicistat, 99% tar-radjuattività li kienet tiċċirkola fil-plażma kienet cobicistat mhux mibdul. Livelli baxxi ta' metaboliti jiġu osservati fl-awrina u fl-ippurgar u ma jikkontribwixxux għall-attività inibitorja minn CYP3A ta' cobicistat.

Eliminazzjoni

Wara l-għoti mill-ħalq ta' [^{14}C]cobicistat, 86% u 8.2% tad-doża ġiet irkuprata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Il-medjan tal-*half-life* terminali fil-plażma ta' cobicistat wara l-għoti ta' Tybost hu ta' madwar 3-4 sigħat.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Esponimenti ta' cobicistat mhumx lineari u huma akbar minn proporzjonali għad-doża fuq il-medda ta' 50 mg sa 400 mg, konsistenti ma' imperatur ta' CYP3A ibbażat kif jagħmel l-effett tiegħu.

Anzjani

Il-farmakokinetika ta' cobicistat ma ġietx evalwata b'mod sħiħ fl-anzjani (li kellhom 65 sena u aktar).

Sess

L-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament rilevanti minħabba s-sess ma ġew identifikati għal cobicistat.

Etniċità

L-ebda differenza farmakokinetika klinikament rilevanti minħabba l-etniċità ma ġiet identifikata għal cobicistat.

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-pazjenti pedjatriċi b'età minn 12 sa < 18-il sena li rċevew atazanavir (n = 14) jew darunavir (n = 7) imsaħħa minn cobicistat fl-Istudju GS-US-216-0128, l-esponimenti għal atazanavir u cobicistat (AUC_{tau} , C_{max} , u C_{trough}) kienu oġhla (24% sa 180%) milli fl-adulti; madankollu, iż-żidiet ma kinux ikkunsidrati bħala klinikament sinifikanti peress li l-profilu tas-sigurtà kienu simili fl-adulti u fil-pazjenti pedjatriċi. Is- C_{trough} medja ta' darunavir kienet aktar baxxa (61%) fil-pazjenti pedjatriċi meta mqabbla mal-adulti iżda ma kinitx ikkunsidrata bħala klinikament sinifikanti abbażi tar-relazzjonijiet bejn l-esponiment u r-rispons. Il-farmakokinetika ta' cobicistat fl-individwi pedjatriċi b'età ta' < 12-il sena jew li jiżnu < 35 kg ma ġietx determinata.

Indeboliment renali

Studju dwar il-farmakokinetika ta' cobicistat twettaq f'individwi li ma kinux infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali sever (stima ta' tneħħija tal-krejinina taħt 30 mL/min). L-ebda differenzi sinifikanti fil-farmakokinetika ta' cobicistat ma ġew osservati bejn individwi b'indeboliment renali sever u individwi b'saħħithom, u dan hu konsistenti ma' tneħħija baxxa ta' cobicistat mill-kliewi.

Indeboliment epatiku

Cobicistat jiġi metabolizzat u eliminat prinċipalment mill-fwied. Studju dwar il-farmakokinetika ta' cobicistat twettaq f'individwi b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B) li ma kinux infettati b'HIV-1. L-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' cobicistat ma ġew osservati bejn individwi b'indeboliment moderat u individwi b'saħħithom. L-ebda aġġustament fid-doża ta' cobicistat mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif sa moderat. L-effett ta' indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C) fuq il-farmakokinetika ta' cobicistat ma ġiex studjat.

Infezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew epatite C ukoll

Il-farmakokinetika ta' cobicistat ma ġietx evalwata b'mod sħiħ f'soġġetti infettati wkoll b'virus tal-epatite B u/jew C.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. L-ebda effett teratoġeniku ma ġie osservat fil-firien u fil-fniek fi studji dwar it-tossicità waqt l-iżvilupp. Fil-firien, tibdil fl-ossifikazzjoni fil-kolonna tas-sinsla u sternebra ta' feti seħħew f'doża li pproduċiet tossicità sinifikanti fl-ommijiet.

Studji *ex vivo* fil-fniek u studji *in vivo* fil-klieb jissuġġerixxu li cobicistat għandu potenzjal baxx għat-titwil tal-QT, u jista' jtawwal bi ftit l-intervall tal-PR u jnaqqas il-funzjoni ventrikulari fuq in-naħa tax-xellug f'koncentrazzjonijiet medji li kienu mill-inqas 10 darbiet oġhla mill-esponiment fil-bniedem fid-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 150 mg.

Studju fit-tul dwar il-karċinoġenicità ta' cobicistat fil-firien żvela potenzjal tumurigeniku speċifiku għal din l-ispeċi, li hu kkunsidrat bħala li m'għandu l-ebda rilevanza għall-bnedmin. Studju fit-tul dwar il-karċinoġenicità fil-ġrieden ma wera l-ebda potenzjal karċinoġeniku.

Is-sustanza attiva cobicistat hi persistenti fl-ambjent.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Silicon dioxide (E551)
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose (E460)

Kisja b'rita

Sunset yellow FCF (E110)
Macrogol 3350 (E1521)
Polyvinyl alcohol (parzjalment idrolizzat) (E1203)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'għatu li ma jinfethax mit-tfal tal-polypropylene li fih 30 pillola miksija b'rita u ġel dessikant tas-silika.

Daqsijiet tal-pakkett li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita jew 3 fliexken ta' 30 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Settembru 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 26 Lulju 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

IL-KITBA TA' FUQ IL-KAXXA U T-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tybost 150 mg pilloli miksija b'rita
cobicistat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' cobicistat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sunset yellow FCF (E110), ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/872/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/13/872/002 90 (3 flieken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tybost [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [Pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}
[Pakkett ta' barra biss]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tybost 150 mg pilloli miksija b'rita cobicistat

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Tybost u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tybost
3. Kif għandek tiehu Tybost
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Tybost
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tybost u għalxiex jintuża

Tybost fih is-sustanza attiva cobicistat.

Tybost jintuża għat-trattament tal-infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza umana-1 (HIV-1 - *human immunodeficiency virus-1*), il-virus li jikkawża s-sindrome akkwizita ta' deficijenza fl-immunità (AIDS - *acquired immune deficiency syndrome*). Dan jintuża f'adulti u f'adolesxenti infettati bl-HIV-1 minn età ta' 12-il sena u akbar:

- li jiżnu mill-inqas 35 kg (meta jingħata flimkien ma' atazanavir 300 mg) jew
- li jiżnu mill-inqas 40 kg (meta jingħata flimkien ma' darunavir 800 mg)

Tybost jaġixxi bħala **mediċina li ssahħaħ** (*enhancer*) **atazanavir jew darunavir** (it-tnejn impedituri tal-protease) biex itejjeb l-effett tagħhom (ara sezzjoni 3 ta' dan il-fuljett).

Tybost ma jikkurax direttament l-HIV tiegħek, iżda jsahħaħ il-livelli ta' atazanavir u darunavir fid-demm. Jaġmel dan billi inaqqas ir-rata tat-tkissir ta' atazanavir u darunavir u dan iġieġhelhom jibqgħu effettivi għal żmien itwal.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tybost

Tihux Tybost

- **Jekk inti allergiku għal cobicistat** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6 ta' dan il-fuljett).
- **Jekk qed tiehu mediċini li fihom xi waħda minn dawn:**
 - **alfuzosin**, jintuża għal trattament ta' glandola mkabbra tal-prostata
 - **amiodarone, quinidine**, jintużaw biex jikkoreġu taħbit irregolari tal-qalb
 - **dabigatran**, jintuża għall-prevenzjoni u t-trattament ta' emboli tad-demm
 - **carbamazepine, phenobarbital, phenytoin**, jintużaw għal prevenzjoni ta' aċċessjonijiet
 - **rifampicin**, jintuża għal prevenzjoni u trattament ta' tuberkulosi u infezzjonijiet oħrajn

- **dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine**, jintużaw għal trattament ta' uġiġh ta' emigranja fir-ras
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), rimedju li ġej mill-ħxejjex li jintuża għad-dipressjoni u l-ansjetà
- **lovastatin, simvastatin**, jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm
- **pimozide, lurasidone**, jintużaw għal trattament ta' ħsibijiet jew sensazzjonijiet mhux normali
- **sildenafil**, jintuża għal trattament ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja – marda tal-pulmun li tagħmilha diffiċli biex tieħu n-nifs
- **midazolam** li jingħata mill-ħalq, **triazolam**, jintużaw biex jgħinuk torqod u/jew biex itaffu l-ansjetà

→ **Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, m'għandekx tieħu Tybost u għandek tghid lit-tabib tiegħek immedjament.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tibqa' taħt it-trattament tat-tabib tiegħek waqt li tkun qed tieħu Tybost.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Tybost:

- **Jekk qed tieħu impeditur iehor tal-protease.** Tybost meħud ma' atazanavir jew darunavir m'għandux jintuża ma' mediċina antivirali ohra li teħtieġ boosting.
- **Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk għandek jew kellek mard tal-kliewi, jew jekk it-testijiet urew problemi fil-kliewi tiegħek.** It-tabib tiegħek se jikkunsidra b'attenzjoni jekk hux se jikkurak b'Tybost jew le.
- **Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk għandek jew kellek mard sever tal-fwied, jew jekk it-testijiet urew problemi fil-fwied tiegħek.** It-tabib tiegħek se jikkunsidra b'attenzjoni jekk hux se jikkurak b'Tybost jew le.

→ **Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Tybost.**

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal taħt it-12-il sena, jew li jiżnu inqas minn 35 kg (jew 40 kg) kif spjegat fis-sezzjoni 3 ta' dan il-fuljett. L-użu ta' Tybost fit-tfal taħt it-12-il sena jew li jiżnu inqas minn 35 kg għadu ma ġiex studjat.

Mediċini ohra u Tybost

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini ohra. Tybost jista' jinteraġixxi ma' sustanzi oħrajn. B'riżultat ta' dan, l-ammonti ta' Tybost jew ta' mediċini oħrajn fid-demm tiegħek jistgħu jiġu affettwati. Dan jista' jwarrjaq il-mediċini tiegħek milli jaħdmu kif suppost, jew jista' jaggrava kwalunkwe effetti sekondarji. F'xi każijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jaġġusta d-doża tiegħek jew jiċċekkja l-livelli tal-mediċina fid-demm tiegħek.

Hemm xi mediċini li qatt ma għandhom jittieħdu ma' Tybost.

Dawn huma msemmiġja hawn fuq taħt it-titlu "Tihux Tybost—Jekk qed tieħu mediċini li fihom xi waħda minn dawn".

Mediċini użati fil-kura ta' infezzjoni bl-HIV:

M'għandekx tieħu Tybost ma' mediċini oħrajn li jkun fihom:

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

Kellem lit-tabib tieghek jekk qed tiehu

- **impeditur iehor tal-protease**
- **efavirenz**
- **etravirine**
- **nevirapine**
- **maraviroc**

→ Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu kwalunkwe wahda minn dawn il-mediċini kontra l-HIV.

Tipi oħrajn ta' mediċina:

- **ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole u fluconazole**, mediċini li jintużaw għal trattament ta' infezzjonijiet fungali
- **clarithromycin u rifabutin**, mediċini li jintużaw għal trattament ta' infezzjonijiet batteriċi li jinkludu t-tuberkulosi
- **dasatinib, nilotinib, vinblastine u vincristine**, mediċini li jintużaw għal trattament tal-kanċer
- **kortikosteroidi** inklużi **betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone**. Dawn il-mediċini jintużaw biex jikkuraw allergiji, aźma, mard ta' infjammazzjoni tal-imsaren, kundizzjonijiet infjammatorji tal-ġilda, tal-għajnejn, ġogi u muskoli u kundizzjonijiet infjammatorji oħrajn. Dawn il-mediċini ġeneralment jittiehdu mill-halq, man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-ġilda jew l-għajn. Jekk ma jkunux jistgħu jintużaw alternattivi, l-użu tiegħu għandu jsehh biss wara evalwazzjoni medika u taħt monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tieghek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi
- **metformin**, mediċina li tintuża għal trattament ta' dijabete ta' tip 2
- **kontraċettivi ormonali orali jew impjantati** li jintużaw għall-prevenzjoni tat-tqala
- **amlodipine, digoxin, diltiazem, disopyramide, felodipine, flecainide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nicardipine, nifedipine, propafenone, timolol u verapamil**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' problemi tal-qalb
- **bosentan**, mediċina li tintuża għal trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari
- **apixaban, edoxaban, rivaroxaban u warfarin**, mediċini li jintużaw għall-prevenzjoni u t-trattament ta' emboli tad-demem
- **salmeterol**, mediċina li tintużaw għal trattament tal-aźma
- **atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin u rosuvastatin**, mediċini li jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol fid-demem
- **sildenafil u vardenafil**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' impotenza, u **tadalafil**, mediċina li tintuża għat-trattament ta' impotenza u pressjoni għolja pulmonari
- **trazodone**, mediċina li tintuża għal trattament tad-dipressjoni
- **ciclosporin, sirolimus u tacrolimus**, mediċini li jintużaw biex jikkontrollaw ir-rispons immuni tieghek wara trapjant
- **buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, perphenazine, risperidone, thioridazine, zolpidem**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' disturbi tas-sistema nervuża
- **colchicine**, mediċina li tintuża għal trattament tal-gotta
- **clopidogrel**, mediċina li tintuża biex tnaqqas ir-riskju ta' emboli tad-demem

→ Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu kwalunkwe minn dawn il-mediċini.

→ Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu dawn, jew xi mediċina oħra. Twaqqafx it-trattament tieghek mingħajr ma tikkuntattja lit-tabib tieghek.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-mediċina.

- **Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.** Nisa tqal m'għandhomx jieħdu Tybost ma' atazanavir jew darunavir. L-ammonti ta' dawn il-mediċini fid-demem tieghek jista' jonqos matul it-tqala, li jista' jwaqqafhom milli jaħdmu sew.

- **M'għandekx tredda' matul it-trattament bi Tybost.** Mhuwiex magħruf jekk is-sustanza attiva f'din il-medicina tistax tgħaddi għal gol-halib tas-sider tal-omm.
- It-treddiġh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider.
- Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi pazjenti rrapportaw sturdament meta Tybost ittieded ma' atazanavir jew darunavir. Jekk inti tiġi affettwat/a waqt li tkun qed tiehu Tybost, issuqx u thaddimx għodod jew magni.

Tybost fih sunset yellow FCF (E110)

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek allergija għal sunset yellow FCF (E110). Tybost fih sunset yellow FCF li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Tybost fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Tybost

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Doża rakkomandata għall-adulti:

- **Pillola waħda kuljum mill-halq, mal-ikel.** Tomgħodx, tgħaffiġx u taqşamx il-pillola.
- **Tybost irid jittieded ma' atazanavir (300 mg) jew darunavir (800 mg).**

Doża rakkomandata għall-adolexxenti b'età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena:

- **Pillola waħda kuljum mill-halq, mal-ikel.** Tomgħodx, tgħaffiġx u taqşamx il-pillola.
- Meta jieħdu Tybost ma' atazanavir (300 mg), l-adolexxenti **għandhom ikunu jiżnu mill-inqas 35 kg.**
- Meta jieħdu Tybost ma' darunavir (800 mg), l-adolexxenti **għandhom ikunu jiżnu mill-inqas 40 kg.**

Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tiegħek. Dan biex taċċerta ruhek li l-medicina tkun effettiva b'mod sħiħ. Tibdilx id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel hekk.

Jekk tiehu Tybost aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu iktar mid-doża rakkomandata ta' Tybost, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok effetti sekondarji b'din il-medicina (ara sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett).

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza immedjatament għal parir. Żomm il-flixxkun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddeskrivi dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu Tybost

Huwa importanti li ma tinsa tiehu ebda doża ta' Tybost.

Jekk tinsa tiehu doża u tinnota:

- **fi żmien 12-il siegħa** mill-ħin li fih normalment tiehu Tybost, trid tiehu l-pillola malajr kemm jista' jkun. Dejjem hu l-pillola mal-ikel. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu bħas-soltu flimkien ma' atazanavir jew darunavir.
- **wara 12-il siegħa jew aktar** wara l-ħin li fih normalment tiehu Tybost, allura tiħux id-doża li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doża li jkun jmiss, mal-ikel, fil-ħin li s-soltu tehodha.

Tiqafx tiehu Tybost

Tiqafx tiehu Tybost mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek. Li tieqaf tiehu Tybost u atazanavir jew darunavir jista' jnaqqas is-suċċess ta' trattament futur li tingħata riċetta għalih mit-tabib tiegħek.

Dejjem għandek iżzomm biżżejjed Tybost biex ma jispiċċalekx. Meta l-provvista ta' Tybost tiegħek tibda tonqos, ikseb aktar pilloli mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Meta tkun qed tittratta infezzjoni tal-HIV, mhux dejjem ikun possibbli tgħid jekk xi wħud mill-effetti mhux mixtieqa ikunux ikkawzati minn Tybost jew minn medicini oħrajn li tkun qed tiehu fl-istess ħin, jew mill-marda tal-HIV infisha. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu meta tiehu Tybost ma' atazanavir.

Effetti sekondarji komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- thossok imdardar (*nawseja*)
- sfurija tal-ġilda u/jew tal-għajnejn (*suffejra*)

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- livelli għoljin ta' zokkor fid-demmm (*iperqliċemija*)
- zieda fl-aptit, disturb fis-sens tat-togħma, ħalq xott
- uġiġh ta' ras, sturdament
- rimettar, dijarea, uġiġh fl-istonku, problemi bid-diġestjoni li jirriżultaw f' uġiġh wara l-ikel (*dispepsija*) thossok minfuħ, gass
- zieda fil-livelli ta' bilirubina fid-demmm (*iperbilirubinimja*)
- raxx
- diffikultà biex torqod, ħolm mhux normali, nġhas, għeja

Effetti sekondarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- demm fl-awrina (*ematurija*)
- proteina fl-awrina (*proteinurja*)
- thossok dipress
- ħakk
- uġiġh fil-muskoli, dgħufija
- ġebel fil-kliewi
- deni
- disturb fl-irqad

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

Għal aktar informazzjoni dwar l-effetti sekondarji ta' atazanavir jew darunavir ara l-fuljetti ta' tagħrif għal dawn il-medicini.

5. Kif taħzen Tybost

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tybost

Is-sustanza attiva hi cobicistat. Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' cobicistat.

Is-sustanzi l-oħra huma

Qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose (E460), silicon dioxide (E551).

Kisja tar-rita

Sunset yellow FCF (E110), macrogol 3350 (E1521), polyvinyl alcohol (parzjalment idrolizzat) (E1203), talc (E553b), titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172) (ara sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett).

Kif jidher Tybost u l-kontenut tal-pakkett

Tybost pilloli miksija b'rita huma oranġjo, tondi u bikonvessi, b'"GSI" imnaqqxa fuq naħa waħda tal-pillola u xejn fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

Tybost jiġi fi fliexken ta' 30 pillola (b'qartas jew kontenitur li jkun fih ġel tas-silica li jrid jinżamm ġol-flixkun biex jgħin halli jiproteġi l-pilloli tiegħek). Il-ġel desikkant tas-silika jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom fliexkun wiehed ta' 30 pillola miksija b'rita, u 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.