

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tybost 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de cobicistate.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido contém 59 microgramas de laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película cor-de-laranja, redondo, biconvexo, com um diâmetro de 10,3 mm, gravado num lado do comprimido com “GSI” e de face lisa no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tybost é indicado como potenciador farmacocinético de atazanavir 300 mg uma vez por dia ou de darunavir 800 mg uma vez por dia como parte de uma terapêutica de associação de antirretrovirais para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 (VIH-1) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos:

- com, pelo menos, 35 kg de peso (quando coadministrado com atazanavir) ou
- com, pelo menos, 40 kg de peso (quando coadministrado com darunavir).

Ver secções 4.2, 4.4, 5.1 e 5.2.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção pelo VIH.

Posologia

Tybost é utilizado em associação com atazanavir ou darunavir, por conseguinte, deve consultar-se o Resumo das Características do Medicamento de atazanavir ou darunavir.

Tybost deve ser tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos.

As doses de Tybost e do inibidor da protease coadministrado, atazanavir ou darunavir, encontram-se nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Regimes posológicos em adultos

Dose de Tybost	Dose do inibidor da protease do VIH-1
150 mg uma vez por dia	Atazanavir 300 mg uma vez por dia
	Darunavir 800 mg uma vez por dia

Tabela 2: Regimes posológicos em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com peso \geq 35 kg

Peso corporal (kg)	Dose de Tybost	Dose do inibidor da protease do VIH-1
≥ 40	150 mg uma vez por dia	Atazanavir 300 mg uma vez por dia
		Darunavir 800 mg uma vez por dia
35 a < 40	150 mg uma vez por dia	Atazanavir 300 mg uma vez por dia

Se um doente se esquecer de uma dose de Tybost no período até 12 horas após a hora em que é habitualmente tomada, o doente deve tomar Tybost com alimentos logo que for possível e continuar com o seu esquema de toma normal em associação com atazanavir ou darunavir. Se um doente se esquecer de uma dose de Tybost e tiverem decorrido mais de 12 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve simplesmente continuar com o esquema de toma habitual.

Populações especiais

Idosos

Não existem dados disponíveis que possibilitem recomendar uma dose para doentes com idade superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste posológico de cobicistate em doentes com compromisso renal, incluindo aqueles com compromisso renal grave. Cobicistate não foi estudado em doentes a receberem diálise e, portanto, não é possível fazer-se qualquer recomendação para estes doentes.

O cobicistate demonstrou diminuir a depuração da creatinina estimada devido à inibição da secreção tubular da creatinina. O cobicistate não deve ser iniciado em doentes com uma depuração da creatinina inferior a 70 ml/min se algum agente coadministrado (por ex., emtricitabina, lamivudina, tenofovir dixoproxil ou adefovir) requerer ajustes posológicos com base na depuração da creatinina. Ver secções 4.4, 4.8 e 5.2.

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico de cobicistate em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh). O cobicistate não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Por conseguinte, a utilização de Tybost não é recomendada nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia do cobicistate coadministrado com atazanavir em crianças com 0 a menos de 12 anos de idade ou com peso inferior a 35 kg não foram estabelecidas. A segurança e eficácia do cobicistate coadministrado com darunavir em crianças com 0 a menos de 12 anos de idade ou com peso inferior a 40 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Gravidez

O tratamento com cobicistate e atazanavir ou darunavir durante a gravidez resulta num nível mais baixo de exposição ao atazanavir ou ao darunavir. Por conseguinte, a terapêutica com cobicistate e atazanavir ou darunavir não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidem durante a terapêutica com cobicistate e atazanavir ou darunavir devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.4 e 4.6). A administração de darunavir/ritonavir pode ser considerada como um regime alternativo.

Modo de administração

Tybost deve ser tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos (ver secção 5.2). O comprimido revestido por película não deve ser mastigado ou esmagado.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A coadministração está contraindicada com medicamentos que sejam muito dependentes do CYP3A para a depuração e para os quais elevadas concentrações plasmáticas estejam associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais. Deste modo, Tybost não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que incluam, mas não se limitam aos seguintes (ver secções 4.4 e 4.5):

- antagonistas dos recetores adrenérgicos alfa-1: alfuzosina
- antiarrítmicos: amiodarona, quinidina
- derivados da cravagem: di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina
- inibidores da HMG Co-A redutase: lovastatina, sinvastatina
- neuroléticos/antipsicóticos: pimozida, lurasidona
- inibidores da PDE-5: sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar
- sedativos/hipnóticos: midazolam administrado por vial oral, triazolam

A coadministração está contraindicada com medicamentos que sejam indutores fortes do CYP3A devido à potencial perda de efeito terapêutico. Deste modo, Tybost não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que incluam, mas não se limitam aos seguintes (ver secções 4.4 e 4.5):

- anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- antimicobacterianos: rifampicina
- produtos à base de plantas: hipericão (*Hypericum perforatum*)

A coadministração com dabigatrano etexilato, um substrato da glicoproteína-P (P-gp), é contraindicada (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Coadministração com outros medicamentos

O cobicistate é um forte inibidor baseado no mecanismo do CYP3A e é um substrato do CYP3A.

Observam-se concentrações plasmáticas aumentadas de medicamentos que são metabolizados pelo CYP3A (incluindo atazanavir e darunavir) durante a coadministração com cobicistate. As concentrações plasmáticas mais elevadas de medicamentos coadministrados podem resultar num aumento ou prolongamento dos efeitos terapêuticos ou das reações adversas. Para medicamentos metabolizados pelo CYP3A, estas concentrações plasmáticas mais elevadas podem potencialmente levar a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais (ver secção 4.3).

A coadministração de cobicistate com medicamentos que induzem o CYP3A é contraindicada ou não é recomendada (ver secções 4.3 e 4.5) porque as concentrações plasmáticas diminuídas de cobicistate poderão resultar em níveis plasmáticos que são insuficientes para obter uma potenciação farmacocinética adequada do atazanavir ou darunavir.

A coadministração de cobicistate com medicamentos que inibem o CYP3A pode diminuir a depuração do cobicistate, resultando em concentrações plasmáticas aumentadas de cobicistate (ver secção 4.5).

O cobicistate é um fraco inibidor do CYP2D6 e é metabolizado, em menor grau, pelo CYP2D6. A coadministração com cobicistate pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos que são metabolizados pelo CYP2D6 (ver secções 4.3 e 4.5).

O cobicistate inibe os transportadores P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3. A coadministração de cobicistate em doentes a receberem medicamentos que são substratos destes transportadores, pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas dos medicamentos coadministrados (ver secção 4.5).

Ao contrário do ritonavir, o cobicistate não é um indutor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou da UGT1A1. No caso de mudança de potenciador farmacocinético de ritonavir para cobicistate, é necessária precaução durante as primeiras duas semanas de tratamento com cobicistate, especialmente se as doses de quaisquer medicamentos administrados concomitantemente tiverem sido tituladas ou ajustadas durante a utilização de ritonavir como potenciador farmacocinético (ver secção 4.5).

Requisitos contraceptivos

As concentrações plasmáticas de etinilestradiol diminuem após a administração concomitante de drospirenona/etinilestradiol com darunavir/cobicistate. Recomenda-se a utilização de formas alternativas ou adicionais de contraceção, no caso da coadministração de contraceptivos à base de estrogénio com darunavir/cobicistate.

As concentrações plasmáticas de drospirenona aumentam após a administração de drospirenona/etinilestradiol com atazanavir/cobicistate ou com darunavir/cobicistate. No caso de coadministração de drospirenona/etinilestradiol com atazanavir/cobicistate ou darunavir/cobicistate, recomenda-se a monitorização clínica devido ao potencial desenvolvimento de hipercaliemia.

Não existem dados disponíveis que permitam fazer recomendações sobre a utilização de atazanavir/cobicistate ou darunavir/cobicistate com outros contraceptivos orais. Devem ser consideradas formas alternativas de contraceção (ver secção 4.5).

Coadministração de Tybost e medicamentos antirretrovirais

Tybost deve ser coadministrado com atazanavir 300 mg uma vez por dia ou com darunavir 800 mg uma vez por dia (ver secção 4.2). A segurança e eficácia não foram estabelecidas para a utilização de cobicistate com atazanavir ou darunavir quando utilizados em qualquer outro regime posológico. Estão disponíveis dados de eficácia antiviral obtidos de estudos controlados e aleatorizados de atazanavir potenciado pelo cobicistate, mas não de darunavir potenciado pelo cobicistate (ver secções 5.1 e 5.2).

Tybost não pode ser utilizado como potenciador farmacocinético de qualquer outro inibidor da protease do VIH-1 ou de qualquer outro medicamento antirretroviral que requeira potenciação, já que não foram estabelecidas recomendações posológicas para a referida coadministração, podendo resultar em nível plasmático insuficiente do(s) medicamento(s) antirretroviral(ais), levando à perda do efeito terapêutico e ao desenvolvimento de resistência (ver secção 4.2).

Cobicistate coadministrado com atazanavir ou darunavir não deve ser utilizado em associação com outro agente antirretroviral que requeira potenciação farmacocinética por meio da coadministração com um inibidor do CYP3A4 para se atingirem as concentrações plasmáticas terapêuticas desejadas (i.e., outro inibidor da protease). Não foram estabelecidas recomendações posológicas para as referidas associações e a coadministração pode resultar em concentrações plasmáticas diminuídas de atazanavir, darunavir e/ou de outros agentes antirretrovirais que requerem potenciação farmacocinética, levando a perda da atividade antiviral e ao desenvolvimento de resistência.

Tybost não deve ser utilizado em associação com outros medicamentos contendo cobicistate ou com ritonavir devido à similaridade de efeitos de cobicistate e de ritonavir sobre o CYP3A.

Efeitos na depuração da creatinina estimada

O cobicistate demonstrou diminuir a depuração da creatinina estimada devido à inibição da secreção tubular da creatinina. Este efeito na creatinina sérica, que leva a uma diminuição da depuração da creatinina estimada, deve ser tido em consideração ao administrar-se cobicistate em doentes nos quais

a depuração da creatinina estimada é utilizada para orientar aspetos da sua gestão clínica, incluindo o ajuste das doses dos medicamentos coadministrados.

Tybost não deve ser iniciado em doentes com uma depuração da creatinina inferior a 70 ml/min se um ou mais agente coadministrado requerer ajustes posológicos com base na depuração da creatinina (por ex., emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil ou adefovir). Ver secções 4.2, 4.8 e 5.2.

Presentemente, existem dados insuficientes para determinar se a coadministração de tenofovir disoproxil e cobicistate está associada a um maior risco de reações adversas renais em comparação com regimes que incluem tenofovir disoproxil sem cobicistate.

Doença hepática

O cobicistate não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Por conseguinte, a utilização de Tybost não é recomendada nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Gravidez

O tratamento com cobicistate e atazanavir ou darunavir durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez demonstrou resultar em níveis mais baixos de exposição ao atazanavir ou ao darunavir, em comparação ao pós-parto. Os níveis de cobicistate diminuem e podem não providenciar a potenciação suficiente. A redução substancial da exposição ao atazanavir ou ao darunavir pode resultar em falência virológica e num risco acrescido de transmissão vertical da infeção pelo VIH. Por conseguinte, a terapêutica com cobicistate e atazanavir ou darunavir não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidem durante a terapêutica com cobicistate e atazanavir ou darunavir devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.2 e 4.6). A administração de darunavir com uma dose baixa de ritonavir pode ser considerada como um regime alternativo.

Excipientes

Tybost contém o agente corante azóico amarelo-sol FCF (E110), que pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O cobicistate é um forte inibidor baseado no mecanismo do CYP3A e é um substrato do CYP3A. Observam-se concentrações plasmáticas aumentadas de medicamentos que são metabolizados pelo CYP3A (incluindo atazanavir e darunavir) durante a coadministração com cobicistate.

O cobicistate é um fraco inibidor do CYP2D6 e é metabolizado, em menor grau, pelo CYP2D6. A coadministração com cobicistate pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos que são metabolizados pelo CYP2D6 (ver secções 4.3 e 4.4).

O cobicistate inibe os transportadores P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3. A coadministração de Tybost com medicamentos que são substratos destes transportadores, pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas dos medicamentos coadministrados (ver secção 4.4).

Não é de esperar que cobicistate iniba o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19.

Não é de esperar que cobicistate induza o CYP3A4 ou a P-gp (MDR1).

Ao contrário do ritonavir, o cobicistate não é um indutor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou da UGT1A1. No caso de mudança de potenciador farmacocinético de ritonavir para cobicistate, é necessária precaução durante as primeiras duas semanas de tratamento com Tybost, especialmente se as doses de quaisquer medicamentos administrados concomitantemente tiverem sido tituladas ou ajustadas durante a utilização de ritonavir como potenciador farmacocinético (ver secção 4.4).

Utilização concomitante contraindicada

Os medicamentos que são extensivamente metabolizados pelo CYP3A e que apresentam um elevado metabolismo de primeira passagem parecem ser os mais suscetíveis a grandes aumentos da exposição quando coadministrados com cobicistate. A coadministração de cobicistate é contraindicada com medicamentos como a di-hidroergotamina, ergotamina, ergometrina, midazolam administrado por via oral, triazolam, amiodarona, quinidina, pimozida, lurasidona, alfuzosina, sinvastatina, lovastatina e sildenafil, que são altamente dependentes do CYP3A para a depuração e para os quais as elevadas concentrações plasmáticas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais (ver secção 4.3).

A coadministração de cobicistate com medicamentos que são indutores fortes do CYP3A (como, por exemplo, o hipericão (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas de cobicistate e, conseqüentemente, da potenciação de atazanavir ou darunavir, levando à perda do efeito terapêutico e ao possível desenvolvimento de resistência (ver secção 4.3).

Utilização concomitante não recomendada

A coadministração de cobicistate com medicamentos que são indutores moderados a fracos do CYP3A pode resultar na diminuição da concentração plasmática de cobicistate e, conseqüentemente, da potenciação de atazanavir ou darunavir, levando a perda do efeito terapêutico e a possível desenvolvimento de resistência. Alguns exemplos incluem, mas não se limitam à etravirina, efavirenz, nevirapina e bosentano (ver Tabela 3).

A coadministração de cobicistate com medicamentos que inibem o CYP3A pode resultar no aumento da concentração plasmática de cobicistate. Alguns exemplos incluem, mas não se limitam ao itraconazol, cetoconazol e voriconazol (ver Tabela 3).

O cobicistate coadministrado com atazanavir ou darunavir não deve ser utilizado em associação com outro agente antirretroviral que requeira potenciação farmacocinética por meio da coadministração com um inibidor do CYP3A4 para se atingirem as concentrações plasmáticas terapêuticas desejadas (i.e., outro inibidor da protease). Não foram estabelecidas recomendações posológicas para as referidas associações e a coadministração pode resultar em concentrações plasmáticas diminuídas de atazanavir, darunavir e/ou de outros agentes antirretrovirais que requerem potenciação farmacocinética, levando a perda da atividade antiviral e ao desenvolvimento de resistência.

Outras interações

As interações de cobicistate e potenciais medicamentos coadministrados estão indicadas na Tabela 3 abaixo (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”). Estas interações baseiam-se em estudos de interação medicamentosa ou em interações previstas devido à amplitude de interação esperada e ao potencial para acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais ou à perda de eficácia.

Para interações medicamentosas adicionais com atazanavir ou darunavir, consulte o respetivo Resumo das Características do Medicamento ao utilizar Tybost.

Tabela 3: Interações entre cobicistate e outros medicamentos

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max} , C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir
ANTIRRETROVIRAIS		
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NRTIs)		
Tenofovir disoproxil ¹	É de esperar que a coadministração de tenofovir disoproxil com cobicistate aumente a concentração plasmática de tenofovir. Tenofovir: AUC: ↑ 23% C_{max} : ↑ 55%	Este aumento não é considerado clinicamente relevante e não requer um ajuste posológico do tenofovir disoproxil.
Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NNRTIs)		
Efavirenz (dose única de 600 mg)	É de esperar que a coadministração de efavirenz e cobicistate diminua as concentrações plasmáticas de cobicistate. Efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↓ 13% C_{min} : ND	As concentrações plasmáticas de atazanavir ou de darunavir podem diminuir em consequência de uma diminuição das concentrações plasmáticas de cobicistate, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência. A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
Etravirina	Interação não estudada. É de esperar que a coadministração de etravirina e cobicistate diminua as concentrações plasmáticas de cobicistate.	As concentrações plasmáticas de atazanavir ou de darunavir podem diminuir em consequência de uma diminuição das concentrações plasmáticas de cobicistate, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência. A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
Nevirapina	Interação não estudada. É de esperar que a coadministração de nevirapina e cobicistate diminua as concentrações plasmáticas de cobicistate. As concentrações plasmáticas de nevirapina podem aumentar quando coadministrada com cobicistate.	As concentrações plasmáticas de atazanavir ou de darunavir podem diminuir em consequência de uma diminuição das concentrações plasmáticas de cobicistate, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência. A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
Rilpivirina	Interação não estudada. É de esperar que a coadministração de rilpivirina e cobicistate aumente a concentração plasmática de rilpivirina. Não é de se esperar que a rilpivirina afete a concentração plasmática de cobicistate.	Não é necessário um ajuste posológico da rilpivirina ao utilizar-se atazanavir/cobicistate ou darunavir/cobicistate concomitantemente com rilpivirina.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir
Antagonistas de CCR5		
Maraviroc	Interação não estudada. Maraviroc é um substrato do CYP3A e a sua concentração plasmática aumenta quando coadministrado com inibidores potentes do CYP3A.	Quando coadministrados maraviroc e Tybost, os doentes devem receber 150 mg de maraviroc duas vezes por dia. Para obter mais informações, consulte o Resumo das Características do Medicamento de maraviroc.
ANTI-INFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Cetoconazol	Interação não estudada. As concentrações de cetoconazol e/ou de cobicistate podem aumentar com a coadministração de cobicistate.	Quando administrado cetoconazol com Tybost, a dose diária máxima de cetoconazol não deve exceder 200 mg por dia. É necessário tomarem-se precauções e recomenda-se monitorização clínica durante a coadministração.
Itraconazol Voriconazol Posaconazol Fluconazol	As concentrações de itraconazol, fluconazol e posaconazol podem aumentar quando coadministrados com cobicistate. As concentrações de voriconazol podem aumentar ou diminuir quando coadministrado com cobicistate.	Recomenda-se monitorização clínica durante a coadministração com Tybost. Quando administrado com cobicistate, a dose diária máxima de itraconazol não deve exceder 200 mg por dia. O voriconazol não deve ser utilizado a menos que se considere que o possível benefício supera os riscos associados ao efeito não previsível nas concentrações plasmáticas.
Antimicobacterianos		
Rifabutina (150 mg em dias alternados)/Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	A coadministração de rifabutina, um potente indutor do CYP3A, pode diminuir de forma significativa as concentrações plasmáticas de cobicistate. Cobicistate: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 66% Rifabutina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ 25-O-desacetil-rifabutina: AUC: ↑ 525% C _{max} : ↑ 384% C _{min} : ↑ 394%	A coadministração de cobicistate com rifabutina não é recomendada. Se a associação for necessária, a dose recomendada de rifabutina é de 150 mg 3 vezes por semana em dias especificados (por exemplo, Segunda-feira - Quarta-feira - Sexta-feira). É necessária uma maior monitorização sobre as reações adversas associadas à rifabutina incluindo neutropenia e uveíte, devido a um aumento previsto da exposição à desacetil-rifabutina. Não foi estudada uma diminuição adicional da dose de rifabutina. Deve ter-se presente que uma dose de 150 mg duas vezes por semana poderá não proporcionar uma exposição ótima à rifabutina, causando portanto um risco de resistência à rifabutina e a uma falência terapêutica.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir
Antibióticos macrólidos		
Clarithromicina	Interação não estudada. As concentrações de claritromicina podem aumentar com a coadministração de cobicistate.	As concentrações de claritromicina podem aumentar com a coadministração de cobicistate. Devem ser considerados antibióticos alternativos para a coadministração com atazanavir/cobicistate. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de atazanavir para obter as recomendações posológicas. Ao coadministrar claritromicina com darunavir/cobicistate, consulte o Resumo das Características do Medicamento de darunavir para obter as recomendações posológicas.
ANTINEOPLÁSICOS		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina	Interação não estudada. As concentrações destes medicamentos podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	As concentrações destes medicamentos podem aumentar quando coadministrados com Tybost, resultando no potencial para um aumento dos acontecimentos adversos geralmente associados a estes medicamentos antineoplásicos.
GLUCOCORTICOIDES		
Todos os corticosteroides, exceto os produtos de uso cutâneo		
Corticosteroides metabolizados principalmente pelo CYP3A (incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas destes medicamentos podem estar aumentadas quando coadministrados com cobicistate, resultando em concentrações séricas de cortisol reduzidas.	A utilização concomitante de cobicistate e corticosteroides que são metabolizados pelo CYP3A (por exemplo propionato de fluticasona ou outros corticosteroides inalados ou nasais) poderá aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal. Não é recomendada a coadministração com corticosteroides metabolizados pelo CYP3A, a menos que o potencial benefício para o doente seja superior ao risco, nesse caso os doentes devem ser monitorizados relativamente a efeitos sistémicos dos corticosteroides. Devem ser considerados, particularmente para o uso a longo prazo, corticosteroides que sejam menos dependentes do metabolismo do CYP3A, como a beclometasona para uso intranasal ou inalatório.
ANTIDIABÉTICOS ORAIS		
Metformina	Interação não estudada. Cobicistate inibe o MATE1 de forma reversível, e as concentrações de metformina podem aumentar quando coadministrado com cobicistate.	Recomenda-se uma monitorização cuidadosa do doente e um ajuste posológico da metformina em doentes a tomar Tybost.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona	Metadona: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Não é necessário um ajuste posológico da metadona.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir
Buprenorfina/Naloxona	Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Naloxona: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Não é necessário um ajuste posológico de cobicistate.
CONTRACETIVOS ORAIS		
Drospirenona/ Etinilestradiol (dose única de 3 mg/0,02 mg)/ Darunavir (800 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Drospirenona: AUC: ↑ 58% C _{max} : ↔ C _{min} : NC Etinilestradiol: AUC: ↓ 30% C _{max} : ↔ C _{min} : NC	<p>As concentrações plasmáticas de etinilestradiol diminuem após a administração concomitante de drospirenona/etinilestradiol com darunavir/cobicistate. Recomenda-se a utilização de formas alternativas ou adicionais de contraceção no caso da coadministração de contraceptivos à base de estrogénio com darunavir/cobicistate.</p> <p>As concentrações plasmáticas de drospirenona aumentam após a administração concomitante de drospirenona/etinilestradiol com darunavir/cobicistate. Recomenda-se monitorização clínica durante a coadministração de drospirenona/etinilestradiol com darunavir/cobicistate devido ao potencial desenvolvimento de hipercaliemia.</p>
Drospirenona/ Etinilestradiol (dose única de 3 mg/0,02 mg)/ Atazanavir (300 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Drospirenona: AUC: ↑ 130% C _{max} : ↔ C _{min} : NC Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NC	As concentrações plasmáticas de drospirenona aumentam após a administração concomitante de drospirenona/etinilestradiol com atazanavir/cobicistate. Recomenda-se monitorização clínica durante a coadministração de drospirenona/etinilestradiol com atazanavir/cobicistate devido ao potencial desenvolvimento de hipercaliemia.
Norgestimato/ Etinilestradiol	Interação não estudada. As concentrações de norgestimato podem ser afetadas durante a coadministração com cobicistate.	<p>Não existem dados disponíveis que permitam fazer recomendações sobre a utilização de darunavir/cobicistate ou atazanavir/cobicistate com outros contraceptivos orais para além de drospirenona/etinilestradiol.</p> <p>Devem ser utilizadas formas alternativas de contraceção.</p>
ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Lidocaína por via sistémica Mexiletina Propafenona	Interação não estudada. As concentrações destes medicamentos antiarrítmicos podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	É necessário tomarem-se precauções e recomenda-se monitorização clínica durante a coadministração destes medicamentos antiarrítmicos com Tybost.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir
Digoxina (dose única de 0,5 mg)/Cobicistate (150 mg em doses múltiplas)	As concentrações plasmáticas de digoxina podem aumentar quando coadministrada com cobicistate. Digoxina: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41% C _{min} : ND	A concentração máxima da digoxina aumenta quando coadministrada com Tybost. Deve prescrever-se inicialmente a dose mais baixa de digoxina. As concentrações séricas de digoxina devem ser monitorizadas e utilizadas para titulação da dose de digoxina para se obterem os efeitos clínicos desejados.
ANTI-HIPERTENSORES		
Metoprolol Timolol	Interação não estudada. As concentrações dos bloqueadores beta podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	Recomenda-se monitorização clínica e pode ser necessária uma diminuição da dose quando estes bloqueadores beta são coadministrados com Tybost.
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Interação não estudada. As concentrações dos bloqueadores dos canais do cálcio podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	Recomenda-se monitorização clínica dos efeitos terapêuticos e acontecimentos adversos quando estes medicamentos são coadministrados com Tybost.
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA		
Bosentano	Interação não estudada. A coadministração de bosentano com cobicistate pode levar a uma diminuição das concentrações plasmáticas de cobicistate.	As concentrações plasmáticas de atazanavir ou de darunavir podem diminuir em consequência de uma diminuição das concentrações plasmáticas de cobicistate, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência. A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
ANTICOAGULANTES		
Dabigatran	Interação não estudada. A coadministração com Tybost pode aumentar as concentrações plasmáticas de dabigatran com efeitos semelhantes aos observados com outros inibidores fortes da P-gp.	A coadministração de cobicistate com dabigatran é contraindicada.
Apixabano Rivaroxabano Edoxabano	Interação não estudada. A coadministração com cobicistate pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas do AOD, o que pode levar a um aumento do risco de hemorragia.	A coadministração de Tybost e apixabano, rivaroxabano ou edoxabano não é recomendada.
Varfarina	Interação não estudada. As concentrações de varfarina podem ser afetadas durante a coadministração com cobicistate.	Recomenda-se que o Índice Normalizado Internacional (INR) seja monitorizado durante a coadministração com Tybost.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina (200 mg duas vezes por dia)/ Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	<p>A coadministração de carbamazepina, um potente indutor do CYP3A, pode diminuir de forma significativa as concentrações plasmáticas de cobicistate.</p> <p>Cobicistate: AUC: ↓ 84% C_{max}: ↓ 72% C_{min}: ↓ 90%</p> <p>Carbamazepina: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↑ 40% C_{min}: ↑ 51%</p> <p>Carbamazepina-10,11-epóxido: AUC: ↓ 35% C_{max}: ↓ 27% C_{min}: ↓ 41%</p>	A carbamazepina, um potente indutor do CYP3A, diminui as concentrações plasmáticas de cobicistate e as de atazanavir ou darunavir, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência. A coadministração de cobicistate com carbamazepina é contraindicada (ver secção 4.3).
AGONISTAS BETA INALADOS		
Salmeterol	<p>Interação não estudada.</p> <p>A coadministração de salmeterol com cobicistate pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de salmeterol.</p>	<p>Concentrações plasmáticas aumentadas de salmeterol estão associadas ao potencial para reações graves e/ou potencialmente fatais.</p> <p>A coadministração de salmeterol e Tybost não é recomendada (ver secção 4.4).</p>
INIBIDORES DA HMG Co-A REDUTASE		
Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina	<p>Interação não estudada.</p> <p>As concentrações plasmáticas dos inibidores da HMG Co-A redutase podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.</p>	<p>É de esperar que as concentrações plasmáticas de pitavastatina, fluvastatina ou pravastatina aumentem quando coadministrados com atazanavir/cobicistate ou darunavir/cobicistate.</p> <p>Devem tomar-se precauções durante a coadministração de cobicistate com pitavastatina.</p> <p>Consulte o Resumo das Características do Medicamento de atazanavir ou darunavir para obter mais informações sobre a utilização na associação com estes medicamentos.</p>
Rosuvastatina (dose única de 10 mg)/Atazanavir (300 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	<p>Rosuvastatina: AUC: ↑ 242% C_{max}: ↑ 958% C_{min}: NC</p> <p>Cobicistate: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>As concentrações plasmáticas de rosuvastatina aumentam quando coadministrada com atazanavir/cobicistate.</p> <p>Se for necessária a administração concomitante, não deve ser excedida a dose de 10 mg de rosuvastatina por dia, recomendando-se monitorização clínica por motivos de segurança (p. ex. miopatia).</p>

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir
Rosuvastatina (dose única de 10 mg)/Darunavir (800 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 93% C _{max} : ↑ 277% C _{min} : NC Cobicistate: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	As concentrações plasmáticas de rosuvastatina aumentam quando coadministrada com darunavir/cobicistate. Recomenda-se iniciar com a dose mais baixa recomendada de rosuvastatina e titular com base na resposta clínica em simultâneo com monitorização de segurança (p. ex., miopatia).
Atorvastatina (dose única de 10 mg)/Atazanavir (300 mg)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Atorvastatina: AUC: ↑ 822% C _{max} : ↑ 1785% C _{min} : NC Cobicistate: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	As concentrações plasmáticas de atorvastatina aumentam quando coadministrada com atazanavir/cobicistate. Não se recomenda a administração concomitante.
Atorvastatina (dose única de 10 mg)/Darunavir (800 mg)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Atorvastatina: AUC: ↑ 290% C _{max} : ↑ 319% C _{min} : NC Cobicistate: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	As concentrações plasmáticas de atorvastatina aumentam quando coadministrada com darunavir/cobicistate. Se for necessária a administração concomitante, recomenda-se iniciar com a dose de 10 mg de atorvastatina e titular com base na resposta clínica em simultâneo com monitorização de segurança (p. ex. miopatia).
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO-5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interação não estudada. Os inibidores da PDE-5 são metabolizados primariamente pelo CYP3A. A coadministração com cobicistate pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de sildenafil, tadalafil e vardenafil, podendo resultar em reações adversas associadas aos inibidores da PDE-5.	A coadministração de Tybost com sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar é contraindicada (ver secção 4.3). Devem tomar-se precauções, considerando inclusivamente a diminuição da dose, durante a coadministração de Tybost com tadalafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Para o tratamento da disfunção erétil recomenda-se que seja coadministrada com Tybost uma dose única de sildenafil não superior a 25 mg em 48 horas, de vardenafil não superior a 2,5 mg em 72 horas ou de tadalafil não superior a 10 mg em 72 horas.
ANTIDEPRESSIVOS		
Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (ISRS)		
Trazodona	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas de trazodona podem aumentar quando coadministrada com cobicistate.	Pode ser necessário titular-se a dose para a maioria dos medicamentos da classe dos ISRS, quando coadministrados com Tybost.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina Sirolímus Tacrolímus	Interação não estudada. As concentrações destes imunossuppressores podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	A monitorização terapêutica é recomendada durante a coadministração com Tybost.
NEUROLÉTICOS		
Perfenazina Risperidona Tioridazina	Interação não estudada. A coadministração de neuroléticos com cobicistate pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de neuroléticos.	Para estes neuroléticos, considere reduzir a dose do neurolético durante a coadministração com Tybost.
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Interação não estudada. As concentrações destes sedativos/hipnóticos podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	Para estes sedativos/hipnóticos, a diminuição da dose pode ser necessária recomendando-se a monitorização da concentração.
ANTIGOTOSOS		
Colchicina	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas de colchicina podem aumentar quando coadministrada com cobicistate.	Podem ser necessárias diminuições da dose de colchicina. Cobicistate não deve ser coadministrado com colchicina em doentes com compromisso renal ou hepático.

ND = não determinado

NC = não calculado

AOD = anticoagulante oral direto

¹ O estudo foi realizado com tenofovir disoproxil fumarato

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados clínicos sobre a utilização de cobicistate em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos de cobicistate no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O tratamento com cobicistate e atazanavir ou darunavir durante a gravidez resulta em níveis mais baixos de exposição ao atazanavir ou ao darunavir, o que pode estar associado a um risco acrescido de falência virológica e de transmissão vertical da infeção pelo VIH. A terapêutica com cobicistate e atazanavir ou darunavir não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidem durante a terapêutica com cobicistate e atazanavir ou darunavir devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.2 e 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se cobicistate/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de

cobicistate/metabolitos no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Como tal, Tybost não deve ser utilizado durante a amamentação.

Para evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem, em qualquer circunstância.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos sobre o efeito de cobicistate na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos de cobicistate na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tybost sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, os doentes devem ser informados de que foram descritas tonturas durante o tratamento com regimes contendo cobicistate.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas de atazanavir potenciado pelo cobicistate foram consistentes com o perfil de segurança do atazanavir potenciado pelo ritonavir. As reações adversas mais frequentemente relatadas de atazanavir potenciado pelo cobicistate foram associadas a níveis elevados de bilirrubina (ver Tabela 4).

Resumo tabelado das reações adversas

A segurança de cobicistate baseia-se em dados de 144 semanas de um estudo clínico de fase 3, aleatorizado, controlado com um comparador ativo (GS-US-216-0114), no qual 692 doentes sem experiência terapêutica prévia receberam pelo menos uma dose de atazanavir potenciado pelo cobicistate (n = 344) ou atazanavir potenciado pelo ritonavir (n = 348) administrado com a associação de doses fixas de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato. Destes 692 doentes, 613 (300 atazanavir/cobicistate e 313 atazanavir/ritonavir) e 496 (250 atazanavir/cobicistate e 246 atazanavir/ritonavir) receberam pelo menos 48 e 144 semanas de tratamento, respetivamente.

As reações adversas relacionadas ao atazanavir potenciado pelo cobicistate durante as 144 semanas de experiência proveniente do estudo clínico GS-US-216-0114, estão indicadas na Tabela 4, abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4: Resumo tabelado de reações adversas relacionadas ao atazanavir potenciado pelo cobicistate, com base na experiência de 144 semanas do estudo de fase 3 GS-US-216-0114

Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	
Frequentes:	hiperglicemia, aumento do apetite
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	
Frequentes:	insónia, sonhos anormais
Pouco frequentes:	depressão, perturbações do sono
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Frequentes:	cefaleias, tonturas, sonolência, disgeusia
<i>Afeções oculares:</i>	
Muito frequentes:	icterícia ocular

Frequência	Reação adversa
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Muito frequentes:	náuseas
Frequentes:	vômitos, diarreia, dispepsia, dor abdominal, distensão abdominal, flatulência, xerostomia
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	
Muito frequentes:	icterícia
Frequentes:	hiperbilirrubinemia
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes:	erupção cutânea
Pouco frequentes:	prurido
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	
Pouco frequentes:	mialgia
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	
Pouco frequentes:	nefrolitíase, hematúria, proteinúria
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Frequentes:	fadiga
Pouco frequentes:	pirexia, astenia

Descrição de reações adversas selecionadas

Compromisso renal

O cobicistate demonstrou diminuir a depuração da creatinina estimada devido à inibição da secreção tubular da creatinina. Um aumento, em relação aos valores iniciais, da creatinina sérica exclusivamente devido ao efeito inibitório do cobicistate geralmente não excede 0,4 mg/dl.

No estudo GS-US-216-0114, ocorreram diminuições da depuração da creatinina estimada no início do tratamento com o cobicistate, tendo depois estabilizado. A alteração média (\pm DP) da velocidade de filtração glomerular estimada (eGFR) pelo método de Cockcroft-Gault após 144 semanas de tratamento foi de $-15,1 \pm 16,5$ ml/min no grupo do atazanavir potenciado pelo cobicistate mais a associação de doses fixas de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato e de $-8,0 \pm 16,8$ ml/min no grupo do atazanavir potenciado pelo ritonavir mais a associação de doses fixas de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.

Efeitos no fígado

No estudo GS-US-216-0114, a hiperbilirrubinemia ($> 1 \times$ LSN) foi frequente: 97,7% no grupo de atazanavir potenciado pelo cobicistate mais a associação de doses fixas de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato e 97,4% no grupo de atazanavir potenciado pelo ritonavir mais a associação de doses fixas de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato durante 144 semanas de tratamento. Contudo, houve uma percentagem superior de indivíduos no grupo potenciado pelo cobicistate com aumentos da bilirrubina total $> 2 \times$ LSN em relação aos do grupo potenciado pelo ritonavir (88,0% *versus* 80,9%). As taxas de interrupção do medicamento do estudo devido a acontecimentos adversos relacionados com a bilirrubina foram baixos e semelhantes nos dois grupos (4,9% no grupo potenciado pelo cobicistate e 4,0% no grupo potenciado pelo ritonavir). Registou-se um aumento $> 3 \times$ LSN da alanina aminotransferase ou do aspartato aminotransferase em 12,8% dos indivíduos no grupo potenciado pelo cobicistate e em 9,0% no grupo potenciado pelo ritonavir.

População pediátrica

A segurança do cobicistate foi avaliada em 21 doentes pediátricos com infeção pelo VIH-1 virologicamente suprimidos, com idade entre 12 a < 18 anos, até 48 semanas, num estudo clínico aberto (GS-US-216-0128) de atazanavir ($n = 14$) ou darunavir ($n = 7$) potenciados pelo cobicistate, mais dois NRTIs. Neste estudo, o perfil de segurança do cobicistate foi semelhante ao observado em adultos.

Outra(s) população(ões) especial(ais)

Doentes com compromisso renal

A segurança de Tybost em 73 doentes infetados com o VIH-1 com experiência terapêutica prévia com compromisso renal ligeiro a moderado (eGFR pelo método de Cockcroft-Gault de 50-89 ml/min) que mudaram o potenciador farmacocinético de ritonavir para cobicistate foi avaliada num estudo clínico aberto (GS-US-236-0118) de atazanavir ou darunavir potenciado pelo cobicistate mais dois NRTIs. Na semana 96, a alteração média da creatinina sérica foi de $0,07 \pm 0,15$ mg/dl e a alteração média da eGRF pelo método de Cockcroft-Gault foi de $-6,2 \pm 9,07$ ml/min. O efeito do cobicistate na creatinina sérica e na eGRF em doentes que mudaram do ritonavir para o cobicistate no estudo GS-US-236-0118 foi consistente com o efeito nos doentes sem experiência terapêutica prévia no estudo GS-US-216-0114.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para pesquisa de toxicidade (ver secção 4.8). O tratamento de uma sobredosagem com cobicistate consiste em medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização dos sinais vitais, assim como a observação do estado clínico do doente.

Não existe um antídoto específico para sobredosagem com cobicistate. Como o cobicistate apresenta uma ligação elevada às proteínas plasmáticas é pouco provável que o mesmo seja removido de forma significativa por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Todos os outros produtos terapêuticos, código ATC: V03AX03

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O cobicistate é um inibidor seletivo, baseado no mecanismo dos citocromos P450 da subfamília CYP3A. A inibição do metabolismo mediado pelo CYP3A pelo cobicistate aumenta a exposição sistémica aos substratos do CYP3A (como o atazanavir ou darunavir) que têm uma biodisponibilidade oral limitada e uma semivida curta devido ao metabolismo dependente do CYP3A.

O efeito do cobicistate na farmacocinética de atazanavir foi demonstrado no subestudo de farmacocinética (n = 48) do estudo de fase 3 GS-US-216-0114, no qual doentes infetados pelo VIH-1 receberam atazanavir 300 mg + cobicistate 150 mg ou atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg, ambos em combinação com a associação de doses fixas de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato. Os parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio de atazanavir foram comparáveis quando o mesmo é potenciado com cobicistate *versus* ritonavir (ver Tabela 5).

Tabela 5: Parâmetros farmacocinéticos [média ± DP (%CV)] de atazanavir no subestudo de farmacocinética do estudo de fase 3 GS-US-216-0114

Parâmetros farmacocinéticos de atazanavir	Atazanavir + cobicistate ^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 Mais regime terapêutico de base da associação de doses fixas de emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

Avaliou-se o efeito potenciador farmacocinético de cobicistate sobre o darunavir num estudo clínico de fase 1 GS-US-216-0115 em 31 indivíduos saudáveis, aos quais se administraram 800 mg de darunavir em associação com cobicistate 150 mg ou ritonavir 100 mg, todos uma vez por dia, durante 10 dias. Os parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio de darunavir foram comparáveis quando o mesmo é potenciado com cobicistate *versus* ritonavir (ver Tabela 6).

Tabela 6: Parâmetros farmacocinéticos [média ± DP (%CV)] de darunavir 800 mg coadministrado com cobicistate 150 mg ou ritonavir 100 mg, uma vez por dia

Parâmetros farmacocinéticos de darunavir	Darunavir 800 mg + cobicistate 150 mg uma vez por dia (n = 31)	Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg uma vez por dia (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)

Atividade antiviral *in vitro*

O cobicistate não possui atividade antiviral detetável anti-VIH-1, anti-VHB ou anti-VHC e não antagoniza os efeitos antivirais dos inibidores do VIH.

Experiência clínica

Estão disponíveis dados de eficácia antiviral obtidos de estudos controlados e aleatorizados de atazanavir potenciado pelo cobicistate, mas não de darunavir potenciado pelo cobicistate (ver secções 4.4 e 5.2).

Em doentes com infeção pelo VIH-1, sem experiência terapêutica prévia

A segurança e eficácia de cobicistate com atazanavir em doentes infetados pelo VIH-1 foram avaliadas no estudo GS-US-216-0114 de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com comparador ativo em doentes infetados com o VIH-1 sem experiência terapêutica prévia (n = 692) com uma depuração da creatinina estimada acima de 70 ml/min, no início do estudo.

Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 de modo a receberem atazanavir 300 mg + cobicistate 150 mg uma vez por dia ou atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg uma vez por dia, cada um administrado com um regime de base fixo contendo tenofovir disoproxil fumarato 300 mg e emtricitabina 200 mg, administrados na forma de um comprimido da associação de doses fixas. A aleatorização foi estratificada durante o rastreio ao nível do ARN VIH-1 (≤ 100.000 cópias/ml ou > 100.000 cópias/ml). A taxa de resposta virológica foi avaliada nos dois braços de tratamento e a resposta virológica foi definida como a obtenção de uma carga viral não detetável (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml). Sabia-se que os vírus eram sensíveis ao atazanavir, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato no início do estudo.

As características iniciais e os resultados do tratamento nas semanas 48 e 144 do estudo GS-US-216-0114 são apresentados respetivamente nas Tabelas 7 e 8.

Tabela 7: Características demográficas e iniciais da doença de indivíduos adultos com infecção pelo VIH-1 sem experiência terapêutica antirretroviral prévia no estudo GS-US-216-0114

	Atazanavir + cobicistate^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^a (n = 348)
Características demográficas		
Idade mediana, anos (mín.-máx.)	36 (19-62)	37 (19-70)
Sexo		
Masculino	83,4%	82,5%
Feminino	16,6%	17,5%
Etnicidade		
Branca	57,6%	61,8%
Negra ou de origem africana	18,9%	18,1%
Asiática	12,8%	10,6%
Outra	10,8%	9,5%
Características iniciais da doença		
Concentração plasmática inicial mediana do ARN VIH-1 (intervalo) log ₁₀ cópias/ml	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Percentagem de indivíduos com carga viral > 100.000 cópias/ml	38,4%	41,1%
Contagem de células CD4+ inicial mediana (intervalo), células/mm ³	348 (1-1.075)	341 (10-1.455)
Percentagem de indivíduos com contagens de células CD4+ ≤ 200 células/mm ³	17,4%	16,4%

^a Mais regime terapêutico de base da associação de doses fixas de emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

Tabela 8: Resultado virológico do tratamento aleatorizado do estudo GS-US-216-0114 nas semanas 48 e 144

	Semana 48^a		Semana 144^b	
	Atazanavir + cobicistate^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)	Atazanavir + cobicistate^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)
Sucesso virológico ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	85%	87%	72%	74%
Diferença entre tratamentos	-2,2% (95% IC = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% IC = -8,7%, 4,5%)	
Falência virológica^c	6%	4%	8%	5%
Sem dados virológicos na janela da semana 48 ou 144	9%	9%	20%	21%
Medicamento do estudo interrompido devido a AA ou morte ^d	6%	7%	11%	11%
Medicamento do estudo interrompido devido a outras razões e ao último ARN VIH-1 disponível < 50 cópias/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	0%	0%	< 1%	< 1%

^a A janela da semana 48 é entre o dia 309 e o dia 378 (inclusive)

^b A janela da semana 144 é entre o dia 967 e o dia 1.050 (inclusive)

^c Inclui indivíduos que tinham ≥ 50 cópias/ml nas janelas da semana 48 ou 144; indivíduos que interromperam precocemente devido a falta ou perda de eficácia; indivíduos que interromperam por outras

razões diferentes de um acontecimento adverso; morte ou falta ou perda de eficácia; e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

- d Inclui doentes que interromperam devido a acontecimento adverso (AA) ou morte no ponto de tempo desde o dia 1 ao longo de toda a janela de tempo se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.
- e Inclui indivíduos que interromperam por outras razões diferentes de um acontecimento adverso, morte ou falta ou perda de eficácia, por exemplo, retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento.
- f Mais regime terapêutico de base da associação de doses fixas de emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

Atazanavir + cobicistate + associação de doses fixas de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato foi não inferior na obtenção de um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml quando comparado com atazanavir + ritonavir + associação de doses fixas de emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.

As alterações das contagens de células CD4+ nas 48 e 144 semanas do estudo GS-US-216-0114 são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: Alterações das contagens de células CD4+ nas 48 e 144 semanas do estudo GS-US-216-0114

	Semana 48		Semana 144	
	Atazanavir + cobicistate ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)	Atazanavir + cobicistate ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)
Aumento médio desde o início da contagem de células T CD4+ (células/mm ³) ^b	213	219	310	332

^a Mais regime terapêutico de base da associação de doses fixas de emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

^b Ausente = análise excluída

Numa análise dos indivíduos considerados com falência terapêutica no estudo GS-US-216-0114 até à semana 144, os dados genotípicos avaliáveis de isolados emparelhados entre o início do estudo e as falências terapêuticas estavam disponíveis para todas as 21 falências virológicas no grupo de cobicistate. Entre os 21 doentes, 3 desenvolveram a substituição M184V de resistência associada à emtricitabina. Nenhum indivíduo desenvolveu a substituição K65R ou K70E de resistência associada ao tenofovir ou qualquer substituição de resistência primária associada a inibidores da protease. No grupo do ritonavir, estavam disponíveis dados genotípicos para todas as 19 falências virológicas. Entre os 19 doentes, 1 desenvolveu a substituição M184V de resistência associada à emtricitabina sem substituições de resistência associadas ao tenofovir ou substituições de resistência primária associadas a inibidores da protease.

População pediátrica

A segurança e eficácia do cobicistate com atazanavir ou darunavir foram avaliadas num estudo de fase 2/3 aberto (GS-US-216-0128) em 21 doentes pediátricos com infeção pelo VIH-1 virologicamente suprimidos, com idade entre 12 a < 18 anos, com depuração da creatinina estimada no início do tratamento ≥ 90 ml/min. Os doentes receberam 150 mg de cobicistate uma vez por dia com 300 mg de atazanavir uma vez por dia (n = 14) ou 800 mg de darunavir uma vez por dia (n = 7), juntamente com um regime terapêutico de base contendo dois NRTIs.

A idade média dos doentes foi de 14 anos (intervalo: 12 a 17); 62% eram do sexo masculino; 38% eram asiáticos, 33% eram caucasianos e 19% eram de raça negra. No início do tratamento, 20/21 indivíduos tinham ARN VIH-1 plasmático < 50 cópias/ml e 1 indivíduo tinha ARN VIH-1 plasmático = 50 cópias/ml.

Nos doentes tratados com cobicistate + atazanavir, a mediana da contagem de células CD4+ e % de CD4+ no início do tratamento foi de 770 células/mm³ (intervalo: 486 a 1765) e 33% (intervalo: 23% a 45%), respetivamente. Na semana 48, 93% (13/14) dos doentes mantinham ARN VIH-1 < 50 cópias/ml e a variação mediana em relação ao início do tratamento na contagem de células CD4+ e % de CD4+ foi de -60 células/mm³ e -0,3%, respetivamente. Nos doentes tratados com cobicistate + darunavir, a mediana da contagem de células CD4+ e % de CD4+ no início do tratamento foi de 1117 células/mm³ (intervalo: 658 a 2416) e 45% (intervalo: 28% a 56%), respetivamente. Na semana 48, 86% (6/7) dos doentes mantinham ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (1 indivíduo não tinha dados) e a variação mediana em relação ao início do tratamento na contagem de células CD4+ e % de CD4+ foi de -342 células/mm³ e -6%, respetivamente. No total, 3 dos 21 indivíduos foram qualificados para análise da resistência: 1 indivíduo não apresentou resistência associada à protease ou transcriptase reversa e 2 não tinham dados devido a falha do teste.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com cobicistate em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da infeção pelo VIH-1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de cobicistate com alimentos a indivíduos com infeção pelo VIH-1, observaram-se concentrações plasmáticas máximas 4 horas após a dose para o cobicistate. A C_{max}, a AUC_{tau}, e a C_{mínima} médias (média ± DP) no estado de equilíbrio, após doses múltiplas de cobicistate em indivíduos com infeção pelo VIH-1 (n = 68), foram respetivamente de 1,2 ± 0,3 µg/ml, 10,9 ± 3,8 µg•h/ml, e 0,07 ± 0,07 µg/ml.

Não foi conduzido um estudo do efeito dos alimentos com Tybost. Em estudos clínicos, cobicistate foi coadministrado com atazanavir ou darunavir após a alimentação, de acordo com o Resumo das Características do Medicamento destes agentes. Recomenda-se que Tybost seja administrado com alimentos.

Distribuição

O cobicistate apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas humanas de 97-98% e a razão das concentrações médias do fármaco entre plasma e sangue foi de 2.

Biotransformação

O cobicistate é metabolizado por oxidação mediada pelo CYP3A (principal) e CYP2D6 (de menor importância) e não sofre glucuronidação. Após a administração oral de [¹⁴C]cobicistate, 99% da radioatividade circulante no plasma consistiu em cobicistate inalterado. São observados níveis baixos de metabolitos na urina e nas fezes e os mesmos não contribuem para a atividade inibidora do CYP3A de cobicistate.

Eliminação

Após a administração oral de [¹⁴C]cobicistate, 86% e 8,2% da dose foi recuperada respetivamente nas fezes e na urina. A semivida plasmática terminal mediana do cobicistate após administração de Tybost é aproximadamente de 3-4 horas.

Linearidade/não linearidade

As exposições ao cobicistate são não lineares e maiores do que as proporcionais à dose no intervalo de 50 mg a 400 mg, consistente com um inibidor baseado no mecanismo do CYP3A.

Idosos

A farmacocinética de cobicistate não foi totalmente avaliada nos idosos (65 anos de idade ou mais).

Sexo

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas ao sexo com o cobicistate.

Etnicidade

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas à etnicidade com o cobicistate.

População pediátrica

Em doentes pediátricos com idade entre 12 a < 18 anos que receberam atazanavir (n = 14) ou darunavir (n = 7) potenciado com cobicistate no estudo GS-US-216-0128, as exposições de atazanavir e cobicistate (AUC_{tau} , C_{max} , e $C_{\text{mínima}}$) foram superiores (24% a 180%) comparativamente às dos adultos. No entanto, os aumentos não foram considerados clinicamente significativos, uma vez que os perfis de segurança foram semelhantes em doentes adultos e pediátricos. A $C_{\text{mínima}}$ média de darunavir foi inferior (61%) nos doentes pediátricos comparativamente à dos adultos, mas não foi considerada clinicamente significativa com base nas relações exposição-resposta. A farmacocinética do cobicistate em doentes pediátricos com idade < 12 anos ou peso < 35 kg não foi estabelecida.

Compromisso renal

Um estudo da farmacocinética do cobicistate foi realizado em indivíduos sem infeção pelo VIH-1 com compromisso renal grave (depuração da creatinina estimada inferior a 30 ml/min). Não se observaram diferenças relevantes na farmacocinética do cobicistate entre indivíduos com compromisso renal grave e indivíduos saudáveis, consistentes com a depuração renal baixa do cobicistate.

Compromisso hepático

O cobicistate é metabolizado e eliminado principalmente no fígado. Um estudo da farmacocinética de cobicistate foi realizado em indivíduos sem infeção pelo VIH-1 com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de cobicistate entre indivíduos com compromisso moderado e indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste da posologia de cobicistate em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. O efeito do compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) na farmacocinética de cobicistate não foi estudado.

Coinfeção pelo o vírus da hepatite B e/ou hepatite C

A farmacocinética de cobicistate não foi completamente avaliada em indivíduos coinfectados pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento. Não se observaram efeitos teratogénicos em estudos de toxicidade do desenvolvimento em ratos e coelhos. Em ratos, ocorreram alterações na ossificação da coluna vertebral e na esternebra de fetos com uma dose que produziu uma toxicidade materna significativa.

Estudos *ex vivo* no coelho e estudos *in vivo* no cão sugerem que o cobicistate tenha um potencial baixo para prolongamento de QT e possa prolongar ligeiramente o intervalo PR e diminuir a função

ventricular esquerda em concentrações médias pelo menos 10 vezes mais elevadas do que a exposição humana na dose diária recomendada de 150 mg.

Um estudo de carcinogenicidade a longo prazo de cobicistate no rato revelou um potencial tumorigénico específico para esta espécie, que é considerado como não tendo qualquer relevância para o ser humano. Um estudo de carcinogenicidade a longo prazo no ratinho não revelou qualquer potencial carcinogénico.

A substância ativa cobicistate persiste no ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Dióxido de silício
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina

Película de revestimento

Laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110)
Macrogol 3350 (E1521)
Álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado) (E1203)
Talco (E553B)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 30 comprimidos revestidos por película e um excicante de sílica gel.

Apresentações contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película ou 3 frascos de 30 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de Setembro de 2013
Data da última renovação: 26 julho 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tybost 150 mg comprimidos revestidos por película
cobicistate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de cobicistate.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110), consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/872/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/872/002 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tybost [Apenas no acondicionamento secundário]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. [Apenas no acondicionamento secundário]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

[Apenas no acondicionamento secundário]

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Tybost 150 mg comprimidos revestidos por película cobicistate

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Tybost e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tybost
3. Como tomar Tybost
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tybost
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tybost e para que é utilizado

Tybost contém a substância ativa cobicistate.

Tybost é utilizado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1), o vírus causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). É utilizado em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos:

- que pesam, pelo menos, 35 kg (quando administrado juntamente com atazanavir 300 mg) ou
- que pesam, pelo menos, 40 kg (quando administrado juntamente com darunavir 800 mg).

Tybost atua como um **medicamento potenciador** (intensificador) de **atazanavir ou darunavir** (ambos inibidores da protease), para ajudar a melhorar o efeito destes (ver secção 3 deste folheto).

Tybost não trata o seu VIH diretamente, mas potencia os níveis de atazanavir e de darunavir no sangue. Consegue fazê-lo atrasando a degradação de atazanavir e de darunavir, fazendo com que permaneçam mais tempo no corpo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tybost

Não tome Tybost

- **se tem alergia ao cobicistate** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto).
- **Se estiver a tomar medicamentos que contêm qualquer uma das seguintes substâncias:**
 - **alfuzosina**, utilizada para tratar o aumento de tamanho da próstata
 - **amiodarona, quinidina**, utilizadas para corrigir batimentos irregulares do coração
 - **dabigatran**, utilizado para evitar e tratar coágulos de sangue
 - **carbamazepina, fenobarbital, fenitoína**, utilizados para evitar convulsões
 - **rifampicina**, utilizada para evitar e tratar a tuberculose e outras infeções
 - **di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina**, utilizadas para tratar a enxaqueca

- **hipericão** (*Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas para tratar a depressão e ansiedade
- **lovastatina, sinvastatina**, utilizadas para diminuir o colesterol do sangue
- **pimozida, lurasidona**, utilizadas para tratar pensamentos ou sentimentos anormais
- **sildenafil**, utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar – uma doença dos pulmões que causa dificuldade em respirar
- **midazolam** administrado por via oral, **triazolam**, utilizados para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade

→ Se qualquer uma destas situações se aplicar a si, não deve tomar Tybost e deve informar imediatamente o seu médico.

Advertências e precauções

Deve necessariamente permanecer sob vigilância do seu médico enquanto estiver a tomar Tybost.

Ainda pode transmitir o VIH enquanto estiver a tomar este medicamento, apesar de o risco diminuir com terapêutica antirretroviral eficaz. Fale com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar infectar outras pessoas. Este medicamento não trata a sua infeção pelo VIH diretamente. Poderá ainda contrair infeções ou outras doenças associadas à infeção pelo VIH. Tem de manter-se regularmente em contacto com o seu médico.

Fale com o seu médico antes de tomar Tybost:

- **Se estiver a tomar outro inibidor da protease.** Tybost tomado com atazanavir ou com darunavir não deve ser utilizado com outro medicamento antiviral que exija potenciação.
- **Informe o seu médico ou farmacêutico se tiver ou tiver tido uma doença renal, ou se as análises revelaram problemas com os seus rins.** O seu médico considerará cuidadosamente se o deve tratar com Tybost.
- **Informe o seu médico ou farmacêutico se tiver ou tiver tido uma doença hepática grave, ou se as análises revelaram problemas com o seu fígado.** O seu médico considerará cuidadosamente se o deve tratar com Tybost.

→ Se qualquer uma destas situações se aplicar a si, fale com o seu médico antes de tomar Tybost.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 12 anos ou com peso inferior a 35 kg (ou 40 kg), conforme explicado na secção 3 deste folheto. A utilização de Tybost em crianças com idade inferior a 12 anos ou com peso inferior a 35 kg ainda não foi estudada.

Outros medicamentos e Tybost

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Tybost pode interferir com outras substâncias. Como resultado, as quantidades de Tybost ou dos outros medicamentos no seu sangue podem ser afetadas. Isto pode fazer com que os seus medicamentos parem de funcionar apropriadamente ou piorar quaisquer efeitos secundários. Em alguns casos, o seu médico pode precisar de ajustar a sua dose ou verificar os níveis do medicamento no seu sangue.

Existem alguns medicamentos que não devem ser nunca tomados com Tybost.

São mencionados anteriormente na secção “Não tome Tybost — Se estiver a tomar medicamentos que contêm qualquer uma das seguintes substâncias”.

Medicamentos utilizados no tratamento da infeção pelo VIH:

Não deve tomar Tybost com outros medicamentos contendo:

- **ritonavir**
- **cobicistate**

Fale com o seu médico se estiver a tomar

- **outro inibidor da protease**
- **efavirenz**
- **etravirina**
- **nevirapina**
- **maraviroc**

→ **Informe o seu médico** se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos para o VIH.

Outros tipos de medicamentos:

- **cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e fluconazol**, medicamentos utilizados para tratar infeções por fungos
- **claritromicina e rifabutina**, medicamentos utilizados para tratar infeções causadas por bactérias incluindo a tuberculose
- **dasatinib, nilotinib, vinblastina e vincristina**, medicamentos utilizados para tratar o cancro
- **corticosteroides**, incluindo **betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona**. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças intestinais inflamatórias, doenças inflamatórias dos olhos, das articulações e dos músculos e outras doenças inflamatórias. Se não for possível utilizar alternativas, o seu uso só deverá efetuar-se após avaliação médica e sob monitorização apertada do seu médico relativamente aos efeitos secundários dos corticosteroides
- **metformina**, medicamento utilizado para o tratamento da diabetes tipo 2
- **contracetivos hormonais orais ou implantados**, utilizados para impedir a gravidez
- **amlodipina, digoxina, diltiazem, disopiramida, felodipina, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nicardipina, nifedipina, propafenona, timolol e verapamil**, medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos
- **bosentano**, um medicamento utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar
- **apixabano, edoxabano, rivaroxabano e varfarina**, medicamentos utilizados para evitar e tratar coágulos de sangue
- **salmeterol**, um medicamento utilizado para tratar a asma
- **atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina e rosuvastatina**, medicamentos utilizados para diminuir o colesterol
- **sildenafil e vardenafil**, medicamentos utilizados para tratar a impotência e **tadalafil**, um medicamento utilizado para tratar a impotência e a hipertensão pulmonar
- **trazodona**, um medicamento utilizado para tratar a depressão
- **ciclosporina, sirolímus e tacrolímus**, medicamentos utilizados para controlar a resposta imunitária do seu corpo após um transplante
- **bupiriona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, perfenazina, risperidona, tioridazina, zolpidem**, medicamentos utilizados para tratar doenças do sistema nervoso
- **colchicina**, um medicamento utilizado para tratar a gota

→ **Informe o seu médico** se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos.

→ **Informe o seu médico se estiver a tomar estes ou quaisquer outros medicamentos.** Não pare o seu tratamento sem contactar o seu médico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- **Informe o seu médico imediatamente se está grávida, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar.** As mulheres grávidas não devem tomar Tybost com atazanavir ou darunavir. A

quantidade destes medicamentos no sangue pode diminuir durante a gravidez, o que pode impedir que atuem corretamente.

- **Não amamente durante o tratamento com Tybost.** Não se sabe se a substância ativa deste medicamento é excretada no leite humano. Se é uma mulher infetada pelo VIH recomenda-se que não amamente para evitar a transmissão do vírus ao bebé através do seu leite.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns doentes descreveram tonturas quando tomaram Tybost com atazanavir ou darunavir. Caso se sinta afetado enquanto tomar Tybost, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Tybost contém laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110)

Informe o seu médico se tem alergia à laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110). Tybost contém laca de alumínio amarelo-sol FCF, a qual pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar Tybost

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada para adultos:

- **Um comprimido por dia por via oral, com alimentos.** Não mastigue, esmague ou divida o comprimido.
- **Tybost tem de ser tomado com atazanavir (300 mg) ou darunavir (800 mg).**

A dose recomendada para adolescentes com idade entre 12 e menos de 18 anos:

- **Um comprimido por dia por via oral, com alimentos.** Não mastigue, esmague ou divida o comprimido.
- Quando Tybost é tomado com **atazanavir (300 mg)**, os adolescentes **têm de pesar, pelo menos, 35 kg.**
- Quando Tybost é tomado com **darunavir (800 mg)**, os adolescentes **têm de pesar, pelo menos, 40 kg.**

Tome sempre a dose recomendada pelo seu médico. Isto para ter a certeza que o seu medicamento é totalmente eficaz. Não altere a dose a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Se tomar mais Tybost do que deveria

Se acidentalmente tomar mais do que a dose recomendada de Tybost, pode estar em maior risco de ter efeitos secundários com este medicamento (ver secção 4 deste folheto).

Entre imediatamente em contacto com o seu médico ou aconselhe-se junto do serviço de urgência mais próximo. Mantenha o frasco de comprimidos consigo para que facilmente possa descrever o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Tybost

É importante que não falhe nenhuma dose de Tybost.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceber disso:

- **no período até 12 horas** após a hora em que habitualmente toma Tybost, deve necessariamente tomar o comprimido o mais rapidamente possível. Tome sempre o comprimido com alimentos. Depois tome a sua dose seguinte como é habitual em associação com atazanavir ou darunavir.
- **12 horas ou mais** após a hora em que habitualmente toma Tybost, não tome a dose que falhou. Espere e tome a dose seguinte com alimentos na hora habitual.

Não pare de tomar Tybost

Não pare de tomar Tybost sem falar com o seu médico. A interrupção do tratamento com Tybost e atazanavir ou darunavir pode diminuir o êxito de tratamentos futuros receitados pelo seu médico.

Tenha sempre Tybost suficiente para que não lhe falte. Quando a quantidade de Tybost começar a diminuir, obtenha mais junto do seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Ao tratar a infeção pelo VIH, não é sempre possível dizer se alguns dos efeitos indesejados são causados por Tybost ou por outros medicamentos que está a tomar ao mesmo tempo, ou pela doença do VIH propriamente dita. Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer ao tomar Tybost com atazanavir.

Efeitos secundários muito frequentes

(podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- sentir-se enjoado (*náuseas*)
- amarelecimento da pele e/ou dos olhos (*icterícia*)

Efeitos secundários frequentes

(podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- níveis elevados de açúcar no sangue (*hiperglicemia*)
- aumento do apetite, perturbação do sentido do paladar, boca seca
- dores de cabeça, tonturas
- vômitos, diarreia, dor de estômago, problemas com a digestão que causam dor após as refeições (*dispepsia*), sensação de enfartamento, gases (*flatulência*)
- níveis aumentados de bilirrubina no sangue (*hiperbilirrubinemia*)
- erupções na pele
- dificuldade em dormir, sonhos anormais, sonolência, cansaço (*fadiga*)

Efeitos secundários pouco frequentes

(podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- sangue na urina (*hematúria*)
- proteínas na urina (*proteinúria*)
- sensação de depressão
- comichão
- músculos doridos, fraqueza
- pedras nos rins
- febre
- distúrbios do sono

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Para obter mais informações sobre os efeitos secundários de atazanavir ou darunavir, consulte o folheto informativo destes medicamentos.

5. Como conservar Tybost

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco ou embalagem exterior após {VAL.}. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tybost

A **substância ativa** é o cobicistate. Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de cobicistate.

Os outros componentes são

Núcleo do comprimido

Croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício.

Película de revestimento

Laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110), macrogol 3350 (E1521), álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado) (E1203), talco (E553B), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172) (ver secção 2 deste folheto).

Qual o aspeto de Tybost e conteúdo da embalagem

Tybost comprimidos revestidos por película são comprimidos cor-de-laranja, redondos, biconvexos, gravados num lado com “GSI” e de face lisa no outro lado do comprimido.

Tybost apresenta-se em frascos de 30 comprimidos (com uma saqueta ou cartucho de sílica gel que deve ser mantido(a) dentro do frasco para ajudar a proteger os seus comprimidos). O excipiente de sílica gel está contido separadamente numa saqueta ou num cartucho e não deve ser engolido.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens exteriores contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

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

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 113 700

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para cobicistate, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Durante o período de notificação foi publicado um artigo por *Momper et al.*, “Pharmacokinetics of Atazanavir Boosted with Cobicistat During Pregnancy and Postpartum”, IDSA 2019 {Momper 2019} que descreve os resultados do estudo IMPAACT P2016s. Neste estudo, os dados de farmacocinética reportados mostraram um nível mais baixo de exposição ao cobicistate (COBI) e atazanavir (ATV) quando o COBI foi utilizado como um potenciador de ATV durante a gravidez, especialmente no segundo e terceiro trimestres, em comparação com o pós-parto. Esta observação foi consistente com estudos anteriores que mostraram um nível mais baixo de exposição ao elvitegravir (EVG) e darunavir (DRV) após a sua utilização com COBI como potenciador durante a gravidez {Best 2017, Momper 2018}.

O CCDS (*Company Core Data Sheet*) de COBI tinha sido atualizado anteriormente para incluir a informação de que um nível mais baixo de exposição ao COBI tinha sido reportado durante a gravidez e para que a carga viral em mulheres grávidas fosse monitorizada de forma cuidadosa (reportado num RPS anterior de COBI [27 de agosto de 2017 – 26 de agosto de 2018]). Consequentemente, o Titular da AIM submeteu uma proposta para atualizar o RCM e o FI de COBI, a qual foi aprovada com pequenas alterações.

De realçar que esta proposta para atualizar a informação do medicamento de Tybost é consistente com a atualização da informação sobre a gravidez referente à utilização de darunavir e cobicistate durante a gravidez anteriormente aprovada (procedimento EMEA/H/C/002572/WS1401/0044) e com a recentemente aprovada atualização da informação sobre a gravidez da informação do medicamento de Evotaz (atazanavir/cobicistate) (procedimento EMEA/H/C/003904/II/0030).

Por conseguinte, e tal como proposto pelo Titular da AIM, o RCM e o FI dos medicamentos que contêm cobicistate são atualizados de forma a adicionar uma advertência para não se iniciar atazanavir/cobicistate durante a gravidez e para se mudar para um regime alternativo em mulheres que engravidem durante a terapêutica com atazanavir/cobicistate. Consequentemente, deve ser eliminada a recomendação atual de que o cobicistate e o atazanavir apenas devem ser utilizados durante a gravidez se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto e a mãe.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a cobicistate, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) cobicistate se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.