

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tybost 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține cobicistat 150 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține galben amurg FCF (E110) 59 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare portocalie, cu diametrul de 10,3 mm, marcat cu „GSI” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tybost este indicat ca potențator farmacocinetic pentru atazanavir 300 mg, o dată pe zi, sau darunavir 800 mg, o dată pe zi, fiind una dintre componentele tratamentului antiretroviral combinat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1):

- cu greutatea de cel puțin 35 kg în cazul administrării concomitente cu atazanavir sau
- cu greutatea de cel puțin 40 kg în cazul administrării concomitente cu darunavir.

Vezi pct. 4.2, 4.4, 5.1 și 5.2.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

Doze

Tybost se utilizează în asociere cu atazanavir sau darunavir și, prin urmare, trebuie consultate Rezumatele caracteristicilor produsului pentru atazanavir sau darunavir.

Tybost trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, împreună cu alimente.

Dozele de Tybost și de inhibitor de protează administrat concomitent, atazanavir sau darunavir, sunt prezentate în Tabelele 1 și 2.

Tabelul 1: Doze la adulți

Doza de Tybost	Doza de inhibitor de protează HIV-1
150 mg o dată pe zi	Atazanavir 300 mg o dată pe zi
	Darunavir 800 mg o dată pe zi

Tabelul 2: Doze la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea ≥ 35 kg

Greutate corporală (kg)	Doza de Tybost	Doza de inhibitor de protează HIV-1
≥ 40	150 mg o dată pe zi	Atazanavir 300 mg o dată pe zi
		Darunavir 800 mg o dată pe zi
Între 35 și < 40	150 mg o dată pe zi	Atazanavir 300 mg o dată pe zi

Dacă pacientul omite o doză de Tybost și trec mai puțin de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul trebuie să ia Tybost cât mai curând posibil, cu alimente și apoi să revină la schema sa de administrare normală, în asociere cu atazanavir sau darunavir. Dacă un pacient omite o doză de Tybost și trec mai mult de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și trebuie numai să respecte schema de administrare obișnuită.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu există date disponibile care să permită efectuarea unor recomandări privind dozele la pacienții în vârstă de peste 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de cobicistat la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la pacienții cu insuficiență renală severă. Cobicistatul nu a fost studiat la pacienții cărora li se efectuează dializă și, prin urmare, nu se poate face nicio recomandare pentru acești pacienți.

Cobicistatul determină scăderea valorilor estimate ale clearance-ului creatininei, datorită inhibării secreției tubulare a creatininei. Administrarea de cobicistat nu trebuie inițiată la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei sub 70 ml/minut, dacă pentru oricare dintre medicamentele administrate concomitent (de exemplu emtricitabină, lamivudină, tenofovir disoproxil sau adefovir) este necesară ajustarea dozei în funcție de valoarea clearance-ului creatininei. Vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de cobicistat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Cobicistatul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, utilizarea de Tybost la acești pacienți nu este recomandată (clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 4.4. și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea cobicistatului administrat concomitent cu atazanavir la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și mai puțin de 12 ani sau cu greutatea sub 35 kg nu au fost stabilite. Siguranța și eficacitatea cobicistatului administrat concomitent cu darunavir la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și mai puțin de 12 ani sau cu greutatea sub 40 kg nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Tybost trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, împreună cu alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatul filmat nu trebuie mestecat sau zdrobit.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă este contraindicată cu medicamentele al căror clearance depinde foarte mult de CYP3A și pentru care concentrațiile plasmatiche crescute sunt asociate cu evenimente adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol. Prin urmare, Tybost nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care includ, fără a se limita la, următoarele (vezi pct. 4.4 și 4.5):

- antagoniști ai receptorilor alfa-1 adrenergici: alfuzosin

- antiaritmice: amiodaronă, chinidină
- derivați de ergot: dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină
- inhibitori ai HMG Co-A reductazei: lovastatină, simvastatină
- neuroleptice/antipsihotice: pimozidă, lurasidonă
- inhibitori ai PDE-5: sildenafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare
- sedative/hipnotice: midazolam administrat oral, triazolam

Administrarea concomitentă este contraindicată cu medicamente care sunt inductori puternici de CYP3A, din cauza potențialului de pierdere a efectului terapeutic. Prin urmare, Tybost nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care includ, fără a se limita la, următoarele (vezi pct. 4.4 și 4.5):

- anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină
- medicamente utilizate în infecțiile cu micobacterii: rifampicină
- medicamente din plante: sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Administrarea concomitentă cu dabigatran etexilat, un substrat al glicoproteinei P (gp-P), este contraindicată (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Cobicistatul este un inhibitor puternic al CYP3A, inhibând mecanismul de acțiune al acestor enzime, și este un substrat al CYP3A.

La administrarea concomitentă de cobicistat, s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A (inclusiv atazanavir și darunavir). Concentrațiile plasmatice mai mari ale medicamentelor administrate concomitent pot determina amplificarea sau prelungirea efectelor terapeutice sau a reacțiilor adverse. Pentru medicamentele metabolizate prin intermediul CYP3A, aceste concentrații plasmatice mai mari ar putea determina evenimente adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă de cobicistat cu medicamente care au unul sau mai mulți metaboliți activi formați prin CYP3A poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale acestor metaboliți activi, putând determina pierderea efectului terapeutic.

Administrarea concomitentă de cobicistat și medicamente care induc CYP3A este contraindicată sau nu este recomandată (vezi pct. 4.3 și 4.5), deoarece în urma scăderii concentrațiilor plasmatice de cobicistat, se poate ajunge la concentrații insuficiente pentru potențarea farmacologică adecvată a atazanavirului sau darunavirului.

Administrarea concomitentă de cobicistat și medicamente care inhibă CYP3A poate diminua clearance-ul cobicistatului, determinând creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestuia (vezi pct. 4.5).

Cobicistatul este un inhibitor slab al CYP2D6 și este metabolizat, în proporție redusă, de CYP2D6. Administrarea concomitentă de cobicistat poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP2D6 (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Cobicistatul inhibă următoarele proteine transportoare: gp-P, BCRP, MATE1, OATP1B1 și OATP1B3. Administrarea concomitentă de cobicistat la pacienții cărora li se administrează medicamente care sunt substraturi ale acestor proteine transportoare poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

Spre deosebire de ritonavir, cobicistatul nu este un inductor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau UGT1A1. La înlocuirea ritonavirului, ca potențator farmacologic, cu cobicistat, este necesară precauție în primele două săptămâni de tratament cu cobicistat, în special dacă

dozele de medicamente administrate concomitent au fost titrate sau ajustate în cursul administrării ritonavirului ca potențator farmacologic (vezi pct. 4.5).

Cerințe privind contracepția

Concentrațiile plasmatice de etinilestradiol sunt scăzute după administrarea concomitentă de drosiprenonă/etinilestradiol cu darunavir/cobicistat. Se recomandă măsuri alternative sau suplimentare de contracepție atunci când se administrează contraceptive pe bază de estrogen concomitent cu darunavir/cobicistat.

Concentrațiile plasmatice de drosiprenonă sunt crescute după administrarea de drosiprenonă/etinilestradiol cu atazanavir/cobicistat sau cu darunavir/cobicistat. În cazul în care drosiprenonă/etinilestradiol este administrat concomitent cu atazanavir/cobicistat sau darunavir/cobicistat, se recomandă monitorizarea clinică, din cauza potențialului de hiperkaliemie.

Nu există date disponibile pentru a se putea face recomandări privind utilizarea de atazanavir/cobicistat sau darunavir/cobicistat cu alte contraceptive orale. Trebuie avută în vedere utilizarea unor metode alternative de contracepție (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de Tybost și medicamente antiretrovirale

Tybost trebuie administrat concomitent cu atazanavir 300 mg, o dată pe zi, sau cu darunavir 800 mg, o dată pe zi (vezi pct. 4.2). Siguranța și eficacitatea utilizării de cobicistat în asociere cu atazanavir sau darunavir nu au fost stabilite, când aceste medicamente sunt folosite la alte scheme de dozare. În studii randomizate, cu grup de control, s-au obținut date privind eficacitatea antivirală a atazanavirului potențat cu cobicistat, dar nu și a darunavirului potențat cu cobicistat (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Tybost nu trebuie utilizat ca potențator farmacocinetic al niciunui alt inhibitor de protează HIV-1 și al niciunui alt medicament antiretroviral care necesită potențare, deoarece nu au fost stabilite recomandări privind dozele pentru astfel de asocieri, care pot rezulta în concentrații plasmatice insuficiente ale medicamentului(elor) antiretroviral(e), ducând la pierderea efectului terapeutic al acestuia(ora) și la apariția rezistenței (vezi pct. 4.2).

Cobicistatul administrat concomitent cu atazanavir sau darunavir nu trebuie utilizat în asociere cu un alt medicament antiretroviral care necesită potențare farmacologică prin intermediul unui inhibitor al CYP3A4 pentru a se obține concentrațiile plasmatice terapeutice dorite (adică un alt inhibitor de protează). Nu au fost stabilite recomandări privind dozele pentru astfel de asocieri, care pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice de atazanavir, darunavir și/sau alte medicamente antiretrovirale care necesită potențare farmacologică, ducând la pierderea activității antivirale și la apariția rezistenței.

Tybost nu trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente care conțin cobicistat sau cu ritonavir, din cauza efectelor similare ale cobicistatului și ritonavirului asupra CYP3A.

Efecte asupra valorii estimate a clearance-ului creatininei

Cobicistatul determină scăderea valorilor estimate ale clearance-ului creatininei, din cauza inhibării secreției tubulare a creatininei. Acest efect asupra creatininei serice, care determină scăderea valorilor estimate ale clearance-ului creatininei, trebuie luat în considerare la administrarea de cobicistat la pacienții la care valoarea estimată a clearance-ului creatininei se utilizează pentru determinarea terapiei clinice, inclusiv a deciziilor privind ajustarea dozelor de medicamente administrate concomitent.

Administrarea de Tybost nu trebuie inițiată la pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei sub 70 ml/minut, dacă pentru unul sau mai multe dintre medicamentele administrate concomitent este necesară ajustarea dozei în funcție de valoarea clearance-ului creatininei (de exemplu emtricitabină, lamivudină, tenofovir disoproxil sau adefovir). Vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2.

Datele disponibile în prezent sunt inadecvate pentru a stabili dacă administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și cobicistat se asociază cu un risc crescut de reacții adverse renale, comparativ cu schemele de tratament care includ tenofovir disoproxil fără cobicistat.

Afecțiuni hepatice

Cobicistatul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Prin urmare, utilizarea de Tybost la acești pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Sarcină

Tratamentul cu cobicistat și atazanavir sau darunavir în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină a demonstrat că are ca rezultat o expunere mai scăzută la atazanavir sau darunavir comparativ cu postpartum. Concentrațiile de cobicistat se diminuează și este posibil să nu se obțină o stimulare suficientă. Reducerea substanțială a expunerii la atazanavir sau darunavir poate duce la eșec virusologic și la un risc crescut de transmitere a infecției HIV de la mamă la copil. Prin urmare, nu trebuie inițiat tratamentul cu cobicistat și atazanavir sau darunavir în timpul sarcinii, iar femeile care rămân gravide în timpul tratamentului cu cobicistat și atazanavir sau darunavir trebuie să treacă la o schemă de tratament alternativ (vezi pct. 4.6). Darunavir administrat cu doze mici de ritonavir poate fi considerat o schemă de tratament alternativ.

Excipienți

Tybost conține colorantul azoic galben amurg FCF (E110), care poate provoca reacții alergice.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Cobicistatul este un inhibitor puternic al CYP3A, inhibând mecanismul de acțiune al acestor enzime, și este un substrat al CYP3A. La administrarea concomitentă de cobicistat, s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A (inclusiv atazanavir și darunavir). Administrarea concomitentă de cobicistat cu medicamente care au unul sau mai mulți metaboliți activi formați prin intermediul CYP3A poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale acestor metaboliți activi (vezi pct. 4.4).

Cobicistatul este un inhibitor slab al CYP2D6 și este metabolizat, în proporție redusă, de CYP2D6. Administrarea concomitentă de cobicistat poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP2D6 (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Cobicistatul inhibă următoarele proteine transportoare: gp-P, BCRP, MATE1, OATP1B1 și OATP1B3. Administrarea concomitentă de Tybost și medicamente care sunt substraturi ale acestor proteine transportoare poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent (vezi pct. 4.4).

Nu se preconizează inhibarea de către cobicistat a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 sau a CYP2C19.

Nu se preconizează inducerea de către cobicistat a CYP3A4 sau a gp-P (MDR1).

Spre deosebire de ritonavir, cobicistatul nu este un inductor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau UGT1A1. La înlocuirea ritonavirului, ca potențator farmacologic, cu cobicistat, este necesară precauție în primele două săptămâni de tratament cu Tybost, în special dacă dozele de medicamente administrate concomitent au fost titrate sau ajustate în cursul administrării ritonavirului ca potențator farmacologic (vezi pct. 4.4).

Asocieri contraindicate

Medicamentele metabolizate extensiv prin intermediul CYP3A și suferind o metabolizare de prim pasaj extensivă par să fie cele mai susceptibile la creșteri mari ale expunerii, în cazul administrării concomitente de cobicistat. Este contraindicată administrarea de cobicistat concomitent cu medicamente cum sunt dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina, midazolamul administrat oral, triazolamul, amiodarona, chinidina, pimozida, lurasidona, alfuzosinul, simvastatina, lovastatina și sildenafilul, al căror clearance depinde în mare măsură de CYP3A și pentru care concentrațiile plasmatice crescute se asociază cu evenimente adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de cobicistat și medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A (cum sunt sunătoarea (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina) poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de cobicistat, având drept consecință scăderea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor potențate, atazanavir sau darunavir, ceea ce duce la pierderea efectului lor terapeutic și la posibila apariție a rezistenței (vezi pct. 4.3).

Nu se recomandă administrarea concomitentă

Administrarea concomitentă de cobicistat și medicamente care sunt inductori moderați până la slabi ai CYP3A poate determina scăderea concentrației plasmatice de cobicistat, având drept consecință scăderea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor potențate, atazanavir sau darunavir, ceea ce duce la pierderea efectului lor terapeutic și la posibila apariție a rezistenței. Exemple de asemenea medicamente sunt etravirina, efavirenzul, nevirapina, și bosentanul, dar fără a se limita la acestea (vezi Tabelul 3).

Administrarea concomitentă de cobicistat și medicamente care inhibă CYP3A poate determina creșterea concentrației plasmatice de cobicistat. Exemple de asemenea medicamente sunt itraconazolul, ketoconazolul și voriconazolul, dar fără a se limita la acestea (vezi Tabelul 3).

Cobicistatul administrat concomitent cu atazanavir sau darunavir nu trebuie utilizat în asociere cu un alt medicament antiretroviral care necesită potențare farmacologică prin intermediul unui inhibitor al CYP3A4 pentru a se obține concentrațiile plasmatice terapeutice dorite (adică un alt inhibitor de protează). Nu au fost stabilite recomandări privind dozele pentru astfel de asocieri, care pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice de atazanavir, darunavir și/sau alte medicamente antiretrovirale care necesită potențare farmacologică, ducând la pierderea activității antivirale și la apariția rezistenței.

Alte interacțiuni

Interacțiunile dintre cobicistat și medicamente ce pot fi administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 3 de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”). Aceste interacțiuni se bazează pe studii privind interacțiunile medicamentoase sau sunt interacțiuni preconizate, în funcție de magnitudinea prevăzută pentru o asemenea interacțiune și a posibilității de apariție a unor evenimente grave și/sau care pun viața în pericol sau de pierdere a eficacității.

Pentru alte interacțiuni medicamentoase cu atazanavirul sau darunavirul, consultați Rezumatele caracteristicilor produsului pentru medicamentele respective, la utilizarea de Tybost.

Tabelul 3: Interacțiuni între cobicistat și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă de cobicistat 150 mg și atazanavir sau darunavir
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE		
Inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază (INRT)		
Tenofovir disoproxil ¹	Se preconizează că administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și cobicistat determină creșterea concentrației plasmatică de tenofovir. Tenofovir: ASC: ↑ 23% C _{max} : ↑ 55%	Această creștere nu este considerată a fi relevantă din punct de vedere clinic și nu necesită ajustarea dozei de tenofovir disoproxil.
Inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT)		
Efavirenz (doză unică de 600 mg)	Se preconizează că administrarea concomitentă de efavirenz și cobicistat determină scăderea concentrațiilor plasmatică de cobicistat. Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ND	Concentrațiile plasmatică de atazanavir sau darunavir pot scădea în urma scăderii concentrațiilor plasmatică de cobicistat, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic și la apariția rezistenței. Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
Etravirină	Interacțiunea nu a fost studiată. Se preconizează că administrarea concomitentă de etravirină și cobicistat determină scăderea concentrațiilor plasmatică de cobicistat.	Concentrațiile plasmatică de atazanavir sau darunavir pot scădea în urma scăderii concentrațiilor plasmatică de cobicistat, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic și la apariția rezistenței. Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
Nevirapină	Interacțiunea nu a fost studiată. Se preconizează că administrarea concomitentă de nevirapină și cobicistat determină scăderea concentrațiilor plasmatică de cobicistat. Concentrațiile plasmatică de nevirapină pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Concentrațiile plasmatică de atazanavir sau darunavir pot scădea în urma scăderii concentrațiilor plasmatică de cobicistat, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic și la apariția rezistenței. Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
Rilpivirină	Interacțiunea nu a fost studiată. Se preconizează că administrarea concomitentă de rilpivirină și cobicistat determină creșterea concentrației plasmatică de rilpivirină. Nu se preconizează ca rilpivirina să afecteze concentrația plasmatică de cobicistat.	Nu este necesară ajustarea dozei de rilpivirină la utilizarea de atazanavir/cobicistat sau darunavir/cobicistat concomitent cu rilpivirina.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă de cobicistat 150 mg și atazanavir sau darunavir
Antagoniști ai CCR5		
Maraviroc	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Maravirocul este un substrat al CYP3A și concentrația plasmatică a acestuia crește în cazul administrării concomitente de inhibitori potenți ai CYP3A.</p>	În cazul administrării concomitente de maraviroc și Tybost, pacienților trebuie să li se administreze maraviroc 150 mg de două ori pe zi. Pentru informații suplimentare, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru maraviroc.
ANTIINFECȚIOASE		
Antifungice		
Ketoconazol	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Concentrațiile de ketoconazol și/sau cobicistat pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.</p>	În cazul administrării concomitente de ketoconazol și Tybost, doza zilnică maximă de ketoconazol nu trebuie să depășească 200 mg pe zi. Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție; se recomandă monitorizarea clinică în timpul administrării concomitente.
Itraconazol Voriconazol Posaconazol Fluconazol	<p>Concentrațiile de itraconazol, fluconazol și posaconazol pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.</p> <p>Concentrațiile de voriconazol pot crește sau scăde în cazul administrării concomitente de cobicistat.</p>	<p>În cazul administrării concomitente de Tybost se recomandă monitorizarea clinică.</p> <p>În cazul administrării concomitente de cobicistat, doza zilnică maximă de itraconazol nu trebuie să depășească 200 mg pe zi.</p> <p>Voriconazolul nu trebuie utilizat, cu excepția situațiilor în care se consideră că beneficiul posibil depășește riscurile asociate cu efectul imprevizibil asupra concentrațiilor plasmatiche.</p>
Medicamente utilizate în infecțiile cu micobacterii		
Rifabutină (150 mg o dată la două zile)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	<p>Administrarea concomitentă de rifabutină, un inductor potent al CYP3A, poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatiche de cobicistat.</p> <p>Cobicistat: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 66%</p> <p>Rifabutină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutină: ASC: ↑ 525% C_{max}: ↑ 384% C_{min}: ↑ 394%</p>	Nu se recomandă administrarea concomitentă de cobicistat și rifabutină. Dacă este necesară administrarea concomitentă, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână, în zilele prestabilite (de exemplu luna-miercurea-vinerea). Se anticipează o creștere a expunerii la dezacetil-rifabutină și, prin urmare, se impune monitorizarea frecventă, pentru a detecta apariția reacțiilor adverse la rifabutină, incluzând neutropenia și uveita. Nu a fost studiată o reducere suplimentară a dozei de rifabutină. Trebuie avut în vedere că este posibil ca o doză de 150 mg de două ori pe săptămână să nu furnizeze o expunere optimă la rifabutină, asociindu-se astfel cu riscul de apariție a rezistenței la rifabutină și eșecul tratamentului.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă de cobicistat 150 mg și atazanavir sau darunavir
Antibiotice macrolide		
Claritromicină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Concentrațiile de claritromicină pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.</p>	<p>Concentrațiile de claritromicină pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat. Trebuie avută în vedere utilizarea unor antibiotice alternative în cazul administrării concomitente de atazanavir/cobicistat. Pentru recomandări privind dozele, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru atazanavir.</p> <p>În cazul administrării concomitente de claritromicină și darunavir/cobicistat, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru darunavir pentru recomandări privind dozele.</p>
MEDICAMENTE ANTINEOPLAZICE		
Dasatinib Nilotinib Vinblastină Vincristină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Concentrațiile acestor medicamente pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.</p>	<p>Concentrațiile acestor medicamente pot crește în cazul administrării concomitente de Tybost, ducând la posibilitatea de apariție a unor evenimente adverse, asociate în mod obișnuit cu aceste medicamentele antineoplazice, de intensitate crescută.</p>
GLUCOCORTICOIZI		
Corticosteroizi		
Corticosteroizi metabolizați în principal de CYP3A (inclusiv betametazonă, budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon).	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot crește în condițiile administrării concomitente cu cobicistat, fapt care duce la reducerea concentrațiilor serice ale cortizolului.</p>	<p>Utilizarea concomitentă a cobicistatului cu corticosteroizi metabolizați de CYP3A (de exemplu propionat de fluticazonă sau cu alți corticosteroizi cu administrare inhalatorie sau nazală) poate să crească riscul de apariție a unor efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresie a funcției glandelor suprarenale.</p> <p>Nu este recomandată administrarea concomitentă cu corticosteroizi metabolizați de CYP3A, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial pentru pacient depășește riscurile, situații în care pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea efectelor corticosteroide sistemice. Trebuie avută în vedere utilizarea altor corticosteroizi, care sunt mai puțin dependenți de metabolizarea prin intermediul CYP3A, de exemplu beclometazona administrată nazal sau inhalator, în special în cazul utilizării de lungă durată.</p> <p>Pentru administrarea concomitentă de corticosteroizi cu administrare cutanată sensibili la inhibarea CYP3A, consultați informațiile privind prescrierea corticosteroizilor pentru afecțiuni sau tipuri de utilizare care sporesc absorbția lor sistemică.</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă de cobicistat 150 mg și atazanavir sau darunavir
ANTIDIABETICE ORALE		
Metformină	Interacțiunea nu a fost studiată. Cobicistatul inhibă în mod reversibil MATE1 și concentrațiile de metformină pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților și ajustarea dozelor de metformină la pacienții care utilizează Tybost.
ANALGEZICE DE TIP NARCOTIC		
Metadonă	Metadonă: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozelor de metadonă.
Buprenorfină/Naloxonă	Buprenorfină: ASC: ↑ 35% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Naloxonă: ASC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Nu este necesară ajustarea dozelor de cobicistat.
CONTRACEPTIVE ORALE		
Drospirenonă/Etinilestradiol (doză unică de 3 mg/0,02 mg)/Darunavir (800 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	Drospirenonă: ASC: ↑ 58% C _{max} : ↔ C _{min} : NC Etinilestradiol: ASC: ↓ 30% C _{max} : ↔ C _{min} : NC	Concentrațiile plasmatice de etinilestradiol scad după administrarea concomitentă de drospirenonă/etinilestradiol cu darunavir/cobicistat. Se recomandă măsuri contraceptive alternative sau suplimentare atunci când se administrează contraceptive pe bază de estrogen concomitent cu darunavir/cobicistat. Concentrațiile plasmatice de drospirenonă cresc după administrarea concomitentă de drospirenonă/etinilestradiol cu darunavir/cobicistat. În cazul în care se administrează drospirenonă/etinilestradiol concomitent cu darunavir/cobicistat, se recomandă monitorizarea clinică, din cauza potențialului de hiperkaliemie.
Drospirenonă/Etinilestradiol (doză unică de 3 mg/0,02 mg)/Atazanavir (300 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	Drospirenonă: ASC: ↑ 130% C _{max} : ↔ C _{min} : NC Etinilestradiol: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NC	Concentrațiile plasmatice de drospirenonă cresc după administrarea concomitentă de drospirenonă/etinilestradiol cu atazanavir/cobicistat. În cazul administrării de drospirenonă/etinilestradiol concomitent cu atazanavir/cobicistat, se recomandă monitorizarea clinică, din cauza potențialului de hiperkaliemie.
Norgestim/etinilestradiol	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile de norgestim pot fi afectate în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Nu sunt disponibile date pentru a face recomandări privind utilizarea concomitentă de atazanavir/cobicistat sau de darunavir/cobicistat și alte contraceptive orale în afară de drospirenonă/etinilestradiol. Trebuie utilizate metode alternative de contracepție.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă de cobicistat 150 mg și atazanavir sau darunavir
ANTIARITMICE		
Disopiramidă Flecainidă Lidocaină administrată sistemic Mexiletină Propafenonă	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile acestor medicamente antiaritmice pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Administrarea acestor medicamente antiaritmice concomitent cu Tybost trebuie făcută cu precauție și se recomandă monitorizarea clinică.
Digoxină (doză unică de 0,5 mg)/Cobicistat (doze multiple de 150 mg)	Concentrațiile plasmatice de digoxină pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat. Digoxină: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 41% C _{min} : ND	Concentrația plasmatică maximă de digoxină crește în cazul administrării concomitente de Tybost. Inițial trebuie prescrisă cea mai mică doză de digoxină. Concentrațiile serice de digoxină trebuie monitorizate și utilizate pentru titrarea dozei de digoxină, pentru a obține efectele clinice dorite.
ANTIHIPERTENSIVE		
Metoprolol Timolol	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile de beta-blocante pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Se recomandă monitorizarea clinică și poate fi necesară reducerea dozei în cazul administrării acestor beta-blocante concomitent cu Tybost.
Amlodipină Diltiazem Felodipină Nicardipină Nifedipină Verapamil	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile de blocante ale canalelor de calciu pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Se recomandă monitorizarea clinică a efectului terapeutic și a evenimentelor adverse în cazul administrării acestor medicamente concomitent cu Tybost.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR PENTRU ENDOTELINĂ		
Bosentan	Interacțiunea nu a fost studiată. Se preconizează că administrarea concomitentă de bosentan și cobicistat poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de cobicistat.	Concentrațiile plasmatice de atazanavir sau darunavir pot scăde în urma scăderii concentrațiilor plasmatice de cobicistat, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic și la apariția rezistenței. Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
ANTICOAGULANTE		
Dabigatran	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă cu Tybost poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice de dabigatran, cu efecte similare celor observate în asociere cu alți inhibitori puternici ai gp-P.	Administrarea concomitentă de cobicistat cu dabigatran este contraindicată.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă cu cobicistat poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale anticoagulantelor orale directe, ceea ce poate determina un risc hemoragic crescut.	Administrarea concomitentă de apixaban, rivaroxaban sau edoxaban cu Tybost nu este recomandată.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă de cobicistat 150 mg și atazanavir sau darunavir
Warfarină	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile de warfarină pot fi afectate în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Se recomandă monitorizarea valorilor raportului normalizat internațional (INR) în cazul administrării concomitente de Tybost.
ANTIAGREGANTE PLACHETARE		
Clopidogrel	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă a clopidogrelului cu cobicistat este de așteptat să scadă concentrațiile plasmatiche ale metabolitului activ al clopidogrelului, ceea ce poate reduce efectul antiagregant al clopidogrelului.	Administrarea concomitentă de clopidogrel și cobicistat nu este recomandată.
Prasugrel	Interacțiunea nu a fost studiată. Nu este de așteptat ca cobicistatul să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor plasmatiche ale metabolitului activ al prasugrelului.	Nu este necesară ajustarea dozei de prasugrel.
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină (200 mg de două ori pe zi)/Elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	Administrarea concomitentă de carbamazepină, un inductor potent al CYP3A, poate determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatiche de cobicistat. Cobicistat: ASC: ↓ 84% C _{max} : ↓ 72% C _{min} : ↓ 90% Carbamazepină: ASC: ↑ 43% C _{max} : ↑ 40% C _{min} : ↑ 51% Carbamazepină-10,11-epoxid: ASC: ↓ 35% C _{max} : ↓ 27% C _{min} : ↓ 41%	Carbamazepina, un inductor potent al CYP3A, determină scăderea concentrațiilor plasmatiche de cobicistat, precum și de atazanavir sau darunavir, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic și la apariția rezistenței. Administrarea concomitentă de cobicistat și carbamazepină este contraindicată (vezi pct. 4.3).
BETA-AGONIȘTI ADMINISTRĂȚI PE CALE INHALATORIE		
Salmeterol	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de salmeterol și cobicistat poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de salmeterol.	Concentrațiile plasmatiche crescute de salmeterol se asociază cu posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol. Administrarea concomitentă de salmeterol și Tybost nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă de cobicistat 150 mg și atazanavir sau darunavir
INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI		
Fluvastatină Pitavastatină Pravastatină	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice de inhibitori ai HMG Co-A reductazei pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.	Se preconizează creșterea concentrațiilor plasmatice de pitavastatină, fluvastatină sau pravastatină în cazul administrării acestora concomitent cu atazanavir/cobicistat sau darunavir/cobicistat. Administrarea de cobicistat concomitent cu pitavastatină trebuie făcută cu precauție. Consultați Rezumatele caracteristicilor produsului pentru atazanavir sau darunavir pentru informații suplimentare privind utilizarea în asociere cu aceste medicamente.
Rosuvastatină (doză unică de 10 mg)/Atazanavir (300 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	Rosuvastatină: ASC: ↑ 242% C _{max} : ↑ 958% C _{min} : NC Cobicistat: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Concentrațiile plasmatice de rosuvastatină cresc după administrarea concomitentă cu atazanavir/cobicistat. Atunci când este necesară administrarea concomitentă, se recomandă să nu depășiți 10 mg de rosuvastatină pe zi și monitorizarea clinică pentru siguranță (de exemplu, miopatie).
Rosuvastatină (doză unică de 10 mg)/Darunavir (800 mg o dată pe zi)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	Rosuvastatină: ASC: ↑ 93% C _{max} : ↑ 277% C _{min} : NC Cobicistat: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Concentrațiile plasmatice de rosuvastatină cresc după administrarea concomitentă cu darunavir/cobicistat. Se recomandă începerea cu cea mai mică doză recomandată de rosuvastatină și titrarea dozei, pe baza răspunsului clinic, în timpul monitorizării de siguranță (de exemplu, miopatie).
Atorvastatină (doză unică de 10 mg)/Atazanavir (300 mg)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	Atorvastatină: ASC: ↑ 822% C _{max} : ↑ 1785% C _{min} : NC Cobicistat: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Concentrațiile plasmatice de atorvastatină cresc după administrarea concomitentă cu atazanavir/cobicistat. Administrarea concomitentă nu este recomandată.
Atorvastatină (doză unică de 10 mg)/Darunavir (800 mg)/Cobicistat (150 mg o dată pe zi)	Atorvastatină: ASC: ↑ 290% C _{max} : ↑ 319% C _{min} : NC Cobicistat: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Concentrațiile plasmatice de atorvastatină cresc după administrarea concomitentă cu darunavir/cobicistat. Atunci când este necesară administrarea concomitentă, se recomandă începerea cu o doză de 10 mg de atorvastatină și titrarea dozei, pe baza răspunsului clinic, în timpul monitorizării de siguranță (de exemplu, miopatie).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min}	Recomandări privind administrarea concomitentă de cobicistat 150 mg și atazanavir sau darunavir
<i>INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI DE TIP 5 (PDE-5)</i>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Inhibitorii de PDE-5 sunt metabolizați în principal de CYP3A. Administrarea concomitentă de cobicistat poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de sildenafil, tadalafil și vardenafil, ceea ce poate conduce la apariția de reacții adverse asociate inhibitorilor de PDE-5.</p>	<p>Este contraindicată administrarea concomitentă de Tybost și sildenafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).</p> <p>Trebuie luate precauții, incluzând luarea în considerare a reducerii dozelor, în cazul administrării concomitente de Tybost și tadalafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.</p> <p>Pentru tratamentul disfuncției erectile, se recomandă administrarea unei doze unice de sildenafil de maximum 25 mg în interval de 48 ore, de vardenafil de maximum 2,5 mg în interval de 72 ore sau de tadalafil de maximum 10 mg în interval de 72 ore, concomitent cu Tybost.</p>
<i>ANTIDEPRESIVE</i>		
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)		
Trazodonă	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Concentrațiile plasmatiche de trazodonă pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.</p>	Pentru majoritatea medicamentelor din clasa ISRS poate fi necesară titrarea dozei, în cazul administrării concomitente de Tybost.
<i>IMUNOSUPRESIVE</i>		
Ciclosporină Sirolimus Tacrolimus	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Concentrațiile acestor imunosupresive pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.</p>	În cazul administrării concomitente de Tybost se recomandă monitorizarea terapiei.
<i>NEUROLEPTICE</i>		
Perfenazină Risperidonă Tioridazină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Administrarea concomitentă de neuroleptice și cobicistat poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de neuroleptice.</p>	Pentru aceste neuroleptice, trebuie luată în considerare reducerea dozei de neuroleptic, în cazul administrării concomitente de Tybost.
<i>SEDATIVE/HIPNOTICE</i>		
Buspironă Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Concentrațiile acestor sedative/hipnotice pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.</p>	Pentru aceste sedative/hipnotice, poate fi necesară reducerea dozelor și se recomandă monitorizarea concentrațiilor.
<i>ANTIGUTOASE</i>		
Colchicină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p>Concentrațiile plasmatiche de colchicină pot crește în cazul administrării concomitente de cobicistat.</p>	Poate fi necesară reducerea dozelor de colchicină. Cobicistatul nu trebuie administrat concomitent cu colchicină la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

ND = nu a fost determinat

NC = necalculat

ACOD = anticoagulant oral direct

¹ Studiul a fost efectuat cu tenofovir disoproxil sub formă de fumarat

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele clinice privind administrarea de cobicistat la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte ale cobicistatului asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu cobicistat și atazanavir sau darunavir în timpul sarcinii are ca rezultat o expunere mai scăzută la atazanavir sau darunavir, care poate fi asociată cu un risc crescut de eșec virusologic și un risc crescut de transmitere a infecției HIV de la mamă la copil. Nu trebuie inițiat tratamentul cu cobicistat și atazanavir sau darunavir în timpul sarcinii, iar femeile care rămân gravide în timpul tratamentului cu cobicistat și atazanavir sau darunavir trebuie să treacă la o schemă de tratament alternativ (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă medicamentul cobicistat/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția cobicistatului/metaboliților acestuia în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Ca urmare, Tybost nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la copil, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul cobicistatului asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat existența unor efecte toxice ale cobicistatului asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tybost nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați că a fost raportată amețeală în timpul administrării schemelor de tratament care conțin cobicistat.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse determinate de atazanavirul potențat cu cobicistat au fost în concordanță cu profilul de siguranță al atazanavirului potențat cu ritonavir. Cele mai frecvente reacții adverse determinate de atazanavirul potențat cu cobicistat au fost asociate valorilor crescute ale bilirubinei (vezi Tabelul 4).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța cobicistatului se bazează pe datele dintr-un Studiu clinic de fază 3 cu durata de 144 săptămâni (GS-US-216-0114), randomizat, controlat cu comparator activ, în care la 692 pacienți netratați anterior s-a administrat cel puțin o doză de atazanavir potențat cu cobicistat (n = 344) sau atazanavir potențat cu ritonavir (n = 348), administrate împreună cu o asociere de doze fixe de emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil. Dintre acești 692 pacienți, la 613 pacienți (300 tratați cu atazanavir/cobicistat și 313 tratați cu atazanavir/ritonavir) și la 496 pacienți (250 tratați cu

atazanavir/cobicistat și 246 tratați cu atazanavir/ritonavir) tratamentul a fost administrat timp de 48 săptămâni și, respectiv, 144 săptămâni.

Tabelul 4 de mai jos prezintă reacțiile adverse determinate de atazanavirul potențat cu cobicistat, pe baza experienței acumulate în cursul a 144 săptămâni de tratament, în Studiul clinic GS-US-216-0114; reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de aparatele, sistemele și organele afectate și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4: Rezumatul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse determinate de atazanavirul potențat cu cobicistat, pe baza experienței de 144 săptămâni de tratament în Studiul de fază 3 GS-US-216-0114

Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	
Frecvente:	hiperglicemie, creșterea poftei de mâncare
<i>Tulburări psihice:</i>	
Frecvente:	insomnie, vise anormale
Mai puțin frecvente:	depresie, tulburări de somn
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Frecvente:	cefalee, amețeală, somnolență, disgeuzie
<i>Tulburări oculare:</i>	
Foarte frecvente:	icter ocular
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	
Foarte frecvente:	greață
Frecvente:	vărsături, diaree, dispepsie, durere abdominală, distensie abdominală, flatulență, xerostomie
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	
Foarte frecvente:	icter
Frecvente:	hiperbilirubinemie
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente:	erupție cutanată tranzitorie
Mai puțin frecvente:	prurit
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	
Mai puțin frecvente:	mialgie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	
Mai puțin frecvente:	nefrolitiază, hematurie, proteinurie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Frecvente:	oboseală
Mai puțin frecvente:	pirexie, astenie

Descrierea unor reacții adverse selectate

Insuficiență renală

Cobicistatul determină scăderea valorilor estimate ale clearance-ului creatininei, din cauza inhibării secreției tubulare a creatininei. Creșterea valorilor creatininei serice determinată exclusiv de efectul inhibitor al cobicistatului nu depășește, în general, 0,4 mg/dl față de valoarea inițială.

În Studiul GS-US-216-0114, s-a observat o scădere a valorilor estimate ale clearance-ului creatininei la inițierea tratamentului cu cobicistat, după care aceste valori s-au stabilizat. După 144 săptămâni de tratament, modificarea medie (\pm DS) a ratei estimate de filtrare glomerulară (ReFG), calculată prin metoda Cockcroft-Gault, a fost de $-15,1 \pm 16,5$ ml/minut în grupul tratat cu atazanavir potențat cu cobicistat plus asocierea de doze fixe de emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil și de $-8,0 \pm 16,8$ ml/minut în grupul tratat cu atazanavir potențat cu ritonavir plus asocierea de doze fixe de emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil.

Efecte la nivel hepatic

În Studiul GS-US-216-0114, hiperbilirubinemia ($> 1 \times$ LSVN, limita superioară a valorilor normale) a fost frecventă, fiind observată la 97,7% dintre subiecții din grupul tratat cu atazanavir potențat cu cobicistat plus asocierea de doze fixe de emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil și 97,4% dintre subiecții din grupul tratat cu atazanavir potențat cu ritonavir plus asocierea de doze fixe de emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil, în cursul celor 144 săptămâni de tratament. Cu toate acestea, creșterea valorilor bilirubinei totale $> 2 \times$ LSVN a fost observată la un procent mai mare de subiecții din grupul cu potențare cu cobicistat, comparativ cu subiecții din grupul cu potențare cu ritonavir (88,0% comparativ cu 80,9%). Proporții reduse de subiecți au întrerupt medicamentul de studiu din cauza evenimentelor adverse asociate cu modificări ale bilirubinei; aceste proporții au fost similare în ambele grupuri de tratament (4,9% dintre subiecții din grupul cu potențare cu cobicistat și 4,0% dintre subiecții din grupul cu potențare cu ritonavir). La 12,8% dintre subiecții din grupul cu potențare cu cobicistat și 9,0% dintre subiecții din grupul cu potențare cu ritonavir s-a observat creșterea $> 3 \times$ LSVN a valorilor alanin-aminotransferazei sau ale aspartat-aminotransferazei.

Copii și adolescenți

Siguranța cobicistatului a fost evaluată la 21 pacienți adolescenți infectați cu HIV-1 cu supresie virusologică, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, pe o perioadă de 48 săptămâni, în cadrul unui studiu clinic în regim deschis (GS-US-216-0128) cu atazanavir ($n = 14$) sau darunavir ($n = 7$) potențate cu cobicistat, plus două INRT. În acest studiu, profilul de siguranță al cobicistatului a fost similar cu cel observat la adulți.

Altă(e) grupă(e) specială(e) de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Siguranța Tybost la 73 pacienți infectați cu HIV-1, tratați anterior, prezentând insuficiență renală ușoară până la moderată (ReFG, calculată prin metoda Cockcroft-Gault, de 50-89 ml/minut) și la care ritonavirul a fost înlocuit cu cobicistat, ca potențator farmacocinetic, a fost evaluată într-un Studiu clinic deschis (GS-US-236-0118), în care s-au administrat atazanavir sau darunavir, potențate cu cobicistat, împreună cu doi INRT. În săptămâna 96, modificarea medie a valorilor creatininei serice a fost de $0,07 \pm 0,15$ mg/dl, iar modificarea medie a ReFG, calculată prin metoda Cockcroft-Gault, a fost de $-6,2 \pm 9,07$ ml/minut. Efectul cobicistatului asupra valorilor creatininei serice și ale ReFG la pacienții la care ritonavirul a fost înlocuit cu cobicistat în Studiul GS-US-236-0118 a fost în concordanță cu efectul la pacienții netratați anterior din Studiul GS-US-216-0114.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct.4 8). Tratamentul supradozajului cu cobicistat constă din măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului.

Nu există niciun antidot specific pentru supradozajul cu cobicistat. Deoarece cobicistatul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatică, este puțin probabil să fie eliminat în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse terapeutice, codul ATC: V03AX03

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Cobicistatul este un inhibitor selectiv al enzimelor subfamiliei CYP3A a citocromului P450; cobicistatul inhibă mecanismul de acțiune al acestor enzime. Inhibarea de către cobicistat a metabolismului mediat de CYP3A amplifică expunerea sistemică la medicamente care sunt substraturi pentru CYP3A (cum sunt atazanavirul sau darunavirul), care au o biodisponibilitate limitată după administrarea orală și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare redus din cauza metabolizării mediate de CYP3A.

Efectul cobicistatului asupra farmacocineticii atazanavirului a fost evaluat în substudiul de farmacocinetică (n = 48) al Studiului de fază 3 GS-US-216-0114, în care pacienților infectați cu HIV-1 li s-a administrat atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg sau atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg, ambele împreună cu asocierea de doze fixe de emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil. Parametrii farmacocinetici pentru atazanavir, la starea de echilibru, au fost comparabili la potențarea acestuia cu cobicistat, comparativ cu potențarea cu ritonavir (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5: Parametrii farmacocinetici [media ± DS (%CV)] pentru atazanavir în substudiul de farmacocinetică al Studiului de fază 3 GS-US-216-0114

Parametrii farmacocinetici pentru atazanavir	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 22)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 26)
ASC _{tau} (μg•oră/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 Plus tratament de fond cu asocierea de doze fixe de emtricitabină 200 mg și fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg

Efectul de potențare farmacocinetică a cobicistatului asupra darunavirului a fost evaluat în Studiul clinic de fază 1 GS-US-216-0115, efectuat la 31 subiecți sănătoși, cărora li s-a administrat darunavir 800 mg în asociere cu cobicistat 150 mg sau cu ritonavir 100 mg, toate medicamentele fiind administrate o dată pe zi, timp de 10 zile. Parametrii farmacocinetici pentru darunavir, la starea de echilibru, au fost comparabili la potențarea acestuia cu cobicistat, comparativ cu potențarea cu ritonavir (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Parametrii farmacocinetici [media ± DS (%CV)] pentru darunavir 800 mg, administrat concomitent cu cobicistat 150 mg sau cu ritonavir 100 mg, o dată pe zi

Parametrii farmacocinetici pentru darunavir	Darunavir 800 mg + cobicistat 150 mg o dată pe zi (n = 31)	Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg o dată pe zi (n = 31)
ASC _{tau} (μg•oră/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)

Activitate antivirală *in vitro*

Cobicistatul nu prezintă activitate antivirală detectabilă împotriva HIV-1, VHB sau VHC și nu antagonizează efectul antiviral al inhibitorilor HIV.

Experiență clinică

În studii randomizate, cu grup de control, s-au obținut date privind eficacitatea antivirală a atazanavirului potențat cu cobicistat, dar nu și a darunavirului potențat cu cobicistat (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior

Siguranța și eficacitatea cobicistatului administrat în asociere cu atazanavir la pacienți infectați cu HIV-1 au fost evaluate în Studiul de fază 3 GS-US-216-0114, randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ, efectuat la pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior (n = 692), având o valoare estimată inițială a clearance-ului creatininei de peste 70 ml/minut.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg, o dată pe zi, sau atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg, o dată pe zi; fiecare asociere de medicamente a fost administrată împreună cu un tratament de fond constând din fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg și emtricitabină 200 mg, administrate sub forma unui comprimat conținând doze fixe din cele două substanțe. Randomizarea a fost stratificată în funcție de valoarea inițială a ARN HIV-1 (≤ 100000 copii/ml sau > 100000 copii/ml). Rata de răspuns virusologic a fost evaluată în ambele grupuri de tratament, răspunsul virusologic fiind definit drept atingerea unei încărcături virale nedetectabile (< 50 copii ARN HIV-1/ml). Virusurile erau cunoscute a fi susceptibile la atazanavir, emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil la inițierea studiului.

Pentru Studiul GS-US-216-0114, caracteristicile inițiale ale pacienților și rezultatele în săptămânile 48 și 144 de tratament sunt prezentate în Tabelul 7 și, respectiv, Tabelul 8.

Tabelul 7: Date demografice și caracteristicile inițiale ale bolii pentru pacienții adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, incluși în Studiul GS-US-216-0114

	Atazanavir + cobicistat^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^a (n = 348)
Date demografice		
Vârsta mediană, ani (min-max)	36 (19-62)	37 (19-70)
Sex		
Bărbați	83,4%	82,5%
Femei	16,6%	17,5%
Origine etnică		
Caucasiană	57,6%	61,8%
Rasă neagră sau de origine africană	18,9%	18,1%
Asiatică	12,8%	10,6%
Altele	10,8%	9,5%
Caracteristicile inițiale ale bolii		
Valoarea mediană inițială a ARN HIV-1 plasmatic (interval), \log_{10} copii/ml	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Procentul de pacienți cu încărcătură virală > 100000 copii/ml	38,4%	41,1%
Valoarea mediană a numărului inițial de celule CD4 ⁺ (interval), celule/mm ³	348 (1-1075)	341 (10-1455)
Procentul de pacienți cu un număr de celule CD4 ⁺ ≤ 200 celule/mm ³	17,4%	16,4%

^a Plus tratament de fond cu asocierea de doze fixe de emtricitabină 200 mg și fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg

Table 8: Rezultatele privind răspunsul virusologic în săptămânile 48 și 144 de tratament randomizat din Studiul GS-US-216-0114

	Săptămâna 48 ^a		Săptămâna 144 ^b	
	Atazanavir + cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^f (n = 348)	Atazanavir + cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^f (n = 348)
Succes virusologic ARN HIV-1 < 50 copii/ml	85%	87%	72%	74%
Diferența între tratamente	-2,2% (95% CI = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (II 95% = -8,7%, 4,5%)	
Eșec virusologic^c	6%	4%	8%	5%
Fără date virusologice în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau 144	9%	9%	20%	21%
Pacienți care au întrerupt medicamentul de studiu din cauza unui EA sau decesului ^d	6%	7%	11%	11%
Pacienți care au întrerupt medicamentul de studiu din alte motive și a căror ultimă valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă continuând tratamentul cu medicamentul de studiu	0%	0%	< 1%	< 1%

^a Intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 a fost cuprins între ziua 309 și ziua 378 (inclusiv).

^b Intervalul de evaluare pentru săptămâna 144 a fost cuprins între ziua 967 și ziua 1050 (inclusiv).

^c Include pacienții care au avut ≥ 50 copii/ml în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau 144, pacienții care au întrerupt precoce tratamentul din cauza absenței sau pierderii eficacității, pacienții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers, deces sau absența ori pierderea eficacității și care, la momentul întreruperii tratamentului, au avut o încărcătură virală ≥ 50 copii/ml.

^d Include pacienții care au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers (EA) sau decesului, în orice moment, din ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare, dacă întreruperea a condus la absența datelor virusologice cu privire la efectul tratamentului în intervalul de evaluare specificat.

^e Include pacienții care au întrerupt tratamentul din alte motive decât un eveniment advers, deces sau absența ori pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din urmărire

^f Plus tratament de fond cu asocierea de doze fixe de emtricitabină 200 mg și fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg

Tratamentul cu atazanavir + cobicistat + asocierea de doze fixe de emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil nu a fost inferior din punct de vedere al atingerii unei încărcături virale de ARN HIV-1 < 50 copii/ml, comparativ cu tratamentul cu atazanavir + ritonavir + asocierea de doze fixe de emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil.

Modificările numărului de celule CD4+ după 48 și 144 săptămâni în Studiul GS-US-216-0114 sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Modificările numărului de celule CD4+ după 48 și 144 săptămâni în Studiul GS-US-216-0114

	Săptămâna 48		Săptămâna 144	
	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)
Creșterea medie a numărului de celule T CD4+ de la momentul inițial (celule/mm ³) ^b	213	219	310	332

^a Plus tratament de fond cu asocierea de doze fixe de emtricitabină 200 mg și fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg

^b Absență = analiză exclusă

În Studiul GS-US-216-0114, pentru o analiză efectuată la pacienții cu eșec al tratamentului până în săptămâna 144, au fost disponibile date genotipice pentru tulpinile izolate la inițierea studiului și tulpinile corespunzătoare izolate la momentul de eșec a tratamentului la toți cei 21 pacienți cu eșec virusologic din grupul tratat cu cobicistat. Dintre cei 21 pacienți, la 3 pacienți a apărut substituția M184V, asociată cu rezistența la emtricitabină. La niciunul dintre pacienți nu a apărut substituția K65R sau K70E, asociată cu rezistența la tenofovir, și nicio substituție asociată cu rezistența primară la inhibitorii de protează. În grupul tratat cu ritonavir, au fost disponibile date genotipice de la toți cei 19 pacienți cu eșec virusologic. Dintre cei 19 pacienți, la 1 pacient a apărut substituția M184V, asociată cu rezistența la emtricitabină, fără nicio substituție asociată cu rezistența la tenofovir sau asociată cu rezistența primară la inhibitorii de protează.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea cobicistatului administrat în asociere cu atazanavir sau darunavir au fost evaluate în cadrul Studiului GS-US-216-0128, un studiu de fază 2/3 în regim deschis, la 21 pacienți adolescenți infectați cu HIV-1 cu supresie virusologică, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, cu un clearance estimat al creatininei față de valoarea inițială ≥ 90 ml/minut. Pacienților li s-a administrat cobicistat 150 mg o dată pe zi, în asociere fie cu atazanavir 300 mg o dată pe zi ($n = 14$), fie cu darunavir 800 mg o dată pe zi ($n = 7$), fiecare administrate în asociere cu o schemă de tratament de fond care conținea doi INRT.

Vârsta medie a pacienților a fost de 14 ani (interval: între 12 și 17), 62% au fost bărbați, 38% au fost asiatici, 33% au fost caucazieni și 19% au fost de rasă neagră. La momentul inițial, 20/21 subiecți au prezentat concentrații plasmatice de ARN HIV-1 < 50 copii/ml și 1 subiect a prezentat concentrații plasmatice de ARN HIV-1 = 50 copii/ml.

La pacienții tratați cu cobicistat + atazanavir, valorile mediane pentru numărul de celule CD4+ și CD4+% au fost de 770 celule/mm³ (interval: între 486 și 1765) și respectiv 33% (interval: între 23% și 45%). În Săptămâna 48, 93% (13/14) dintre pacienți au menținut concentrațiile de ARN HIV-1 < 50 copii/ml, iar modificarea mediană față de momentul inițial pentru numărul de celule CD4+ și CD4+% a fost de -60 celule/mm³ și respectiv -0,3%. La pacienții tratați cu cobicistat + darunavir, valorile mediane pentru numărul de celule CD4+ și CD4+% au fost de 1117 celule/mm³ (interval: între 658 și 2416) și respectiv 45% (interval: între 28% și 56%). În Săptămâna 48, 86% (6/7) dintre pacienți au menținut concentrațiile de ARN HIV-1 < 50 copii/ml (1 subiect a avut date lipsă), iar modificarea mediană față de momentul inițial pentru numărul de celule CD4+ și CD4+% a fost de -342 celule/mm³ și respectiv -6%. Per global, 3 din 21 pacienți s-au calificat pentru analiza rezistenței: 1 pacient nu a evidențiat rezistență la protează sau revers transcriptază și 2 pacienți au avut date lipsă din cauza eșecului testului.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu cobicistat la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru tratamentul infecției cu HIV-1 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de cobicistat împreună cu alimente la subiecți infectați cu HIV-1, concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse la 4 ore după administrarea dozei de cobicistat. Valorile medii ale C_{max} , ASC_{tau} și $C_{pre-doza}$ (valoare medie \pm DS) la starea de echilibru, după administrarea de doze multiple de cobicistat la subiecți infectați cu HIV-1 ($n = 68$), au fost de $1,2 \pm 0,3$ μ g/ml, $10,9 \pm 3,8$ μ g•oră/ml și, respectiv, $0,07 \pm 0,07$ μ g/ml.

Nu s-a efectuat un studiu privind efectul alimentelor asupra Tybost. În studiile clinice, cobicistatul a fost administrat concomitent cu atazanavir sau darunavir după consumul de alimente, conform

Rezumatelor caracteristicilor produsului pentru medicamentele respective. Se recomandă administrarea de Tybost împreună cu alimente.

Distribuție

Cobicistatul se leagă în proporție de 97-98% de proteinele plasmatică umane, iar raportul dintre media concentrațiilor plasmatică și sanguină de medicament a fost 2.

Metabolizare

Cobicistatul este metabolizat prin oxidare mediată (major) de CYP3A și (minor) de CYP2D6 și nu este supus glucuronidării. După administrarea orală de [¹⁴C]cobicistat, 99% din radioactivitatea din circulație, detectată în plasmă, a fost datorată cobicistatului în formă nemodificată. Concentrațiile de metaboliți sunt scăzute în urină și în materiile fecale și nu contribuie la activitatea de inhibare a CYP3A a cobicistatului.

Eliminare

După administrarea orală de [¹⁴C]cobicistat, 86% și 8,2% din doză au fost regăsite în materiile fecale și, respectiv, în urină. Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare a cobicistatului, după administrarea de Tybost, este de aproximativ 3-4 ore.

Linearitate/Non-linearitate

Expunerile la cobicistat sunt non-lineare, având valori superioare celor care ar corespunde unor expuneri proporționale cu doza, pentru doze cuprinse între 50 mg - 400 mg, în concordanță cu activitatea unui inhibitor al mecanismului de acțiune al CYP3A.

Vârșnici

Farmacocinetica cobicistatului nu a fost complet evaluată la vârșnici (cu vârșta de 65 ani și peste).

Sex

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic, dependente de sex, pentru cobicistat.

Origine etnică

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic, dependente de originea etnică, pentru cobicistat.

Copii și adolescenți

La pacienții adolescenți cu vârșta cuprinsă între 12 și < 18 ani la care s-a administrat atazanavir (n = 14) sau darunavir (n = 7) potențat cu cobicistat în Studiul GS-US-216-0128, expunerile la atazanavir și cobicistat (ASC_{tau} , C_{max} și C_{min}) au fost mai mari (între 24% și 180%) decât la adulți; cu toate acestea, creșterile nu au fost considerate semnificative clinic, deoarece profilurile de siguranță au fost similare la adulți și la adolescenți. Valorile medii ale C_{min} pentru darunavir au fost mai mici (61%) la pacienții adolescenți față de adulți, dar nu au fost considerate semnificative clinic pe baza relațiilor expunere-răspuns. Farmacocinetica cobicistatului la subiecți copii cu vârșta < 12 ani sau greutatea < 35 kg nu a fost stabilită.

Insuficiență renală

S-a efectuat un studiu privind farmacocinetica cobicistatului la subiecți neinfecțai cu HIV-1, având insuficiență renală severă (valoarea estimată a clearance-ului creatinei sub 30 ml/minut). Nu s-au

observat diferențe semnificative privind farmacocinetica cobicistatului între subiecții cu insuficiență renală severă și subiecții sănătoși, în concordanță cu clearance-ul renal scăzut al cobicistatului.

Insuficiența hepatică

Cobicistatul este metabolizat în principal și eliminat la nivel hepatic. S-a efectuat un studiu privind farmacocinetica cobicistatului la subiecți neinfecțati cu HIV-1, având insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic privind farmacocinetica cobicistatului între subiecții cu insuficiență moderată și subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei de cobicistat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu a fost studiat efectul insuficienței hepatice severe (clasa C conform clasificării Child-Pugh) asupra farmacocineticii cobicistatului.

Pacienți având infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C

Farmacocinetica cobicistatului nu a fost complet evaluată la pacienți având infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Nu s-au observat efecte teratogene în studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării, efectuate la șobolan și iepure. La șobolan s-au observat modificări de osificare la nivelul coloanei vertebrale și al sternelor fetale, la doze care au determinat toxicitate maternă semnificativă.

Studiile *ex vivo* la iepure și studiile *in vivo* la câine sugerează faptul că medicamentul cobicistat prezintă un potențial redus de a prelungi intervalul QT, poate prelungi ușor intervalul PR și poate diminua funcția ventriculară stângă, la concentrații medii de cel puțin 10 ori mai mari decât expunerea la om, la doza zilnică recomandată de 150 mg.

Un studiu pe termen lung privind carcinogenitatea cobicistatului la șobolan a evidențiat un potențial tumorigen specific pentru această specie, aspect interpretat ca fiind nerelevant pentru om. Un studiu pe termen lung privind carcinogenitatea la șoarece nu a evidențiat carcinogenitate.

Substanța activă cobicistat persistă în mediul înconjurător.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Dioxid de siliciu (E551)
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină (E460)

Film

Galben amurg FCF (E110)
Macrogol 3350 (E1521)
Alcool polivinilic (parțial hidrolizat) (E1203)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), prevăzut cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, care conține 30 comprimate filmate și un gel desicant de siliciu.

Mărimi de ambalaj conținând 1 flacon cu 30 comprimate filmate sau 3 flacoane a 30 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 septembrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 iulie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tybost 150 mg comprimate filmate
cobicistat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține cobicistat 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține galben amurg FCF (E110), vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate
90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/872/001 30 comprimate filmate
EU/1/13/872/002 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tybost [Numai pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. [Numai pe ambalajul secundar]

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}
[Numai pe ambalajul secundar]

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tybost 150 mg comprimate filmate cobicistat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Tybost și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tybost
3. Cum să luați Tybost
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tybost
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tybost și pentru ce se utilizează

Tybost conține substanța activă cobicistat.

Tybost se utilizează în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1), virusul care cauzează sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). Se utilizează la adulți și adolescenți infectați cu virusul de tip 1 (HIV-1), cu vârsta de 12 ani și mai mare:

- cu greutatea de cel puțin 35 kg (în cazul administrării concomitente cu atazanavir 300 mg) sau
- cu greutatea de cel puțin 40 kg (în cazul administrării concomitente cu darunavir 800 mg).

Tybost acționează prin **potențarea (potențator) atazanavirului sau darunavirului** (ambele fiind inhibitori de protează), pentru a le îmbunătăți efectul (vezi pct. 3 al acestui prospect).

Tybost nu tratează direct infecția cu HIV, însă crește concentrațiile de atazanavir și darunavir din sânge, întrucât încetinește metabolizarea (descompunerea) atazanavirului și darunavirului, ceea ce face ca aceste medicamente să persiste mai mult timp în organism.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tybost

Nu luați Tybost

- **Dacă sunteți alergic la cobicistat** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6 din acest prospect).
- **Dacă luați medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe:**
 - **alfuzosin**, utilizat ca tratament în cazul unei prostate având dimensiunile mărite
 - **amiodaronă, chinidină**, utilizate pentru tratarea bătăilor neregulate ale inimii
 - **dabigatran**, utilizat pentru prevenirea și tratarea cheagurilor de sânge
 - **carbamazepină, fenobarbital, fenitoină**, utilizate pentru prevenirea convulsiilor
 - **rifampicină**, utilizată pentru prevenirea și tratarea tuberculozei și a altor infecții
 - **dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină**, utilizate pentru tratarea migrenei

- **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății
- **lovastatină, simvastatină**, utilizate pentru reducerea colesterolului din sânge
- **pimozidă, lurasidonă**, utilizate pentru tratarea gândurilor sau emoțiilor anormale
- **sildenafil**, utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare – o boală de plămâni care îngreunează respirația
- **midazolam** administrat oral, **triazolam**, utilizate pentru a vă ajuta să dormiți și/sau pentru a vă ameliora anxietatea

→ Dacă oricare dintre situațiile enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, nu trebuie să luați Tybost și trebuie să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Trebuie să rămâneți în îngrijirea medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Tybost.

Înainte să luați Tybost, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- **Dacă luați un alt inhibitor de protează.** Tybost luat împreună cu atazanavir sau darunavir nu trebuie utilizat împreună cu alt medicament antiviral care necesită potențare.
- **Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă aveți sau ați avut o boală de rinichi sau dacă analizele au arătat/arată existența unor probleme la rinichi.** Medicul dumneavoastră va evalua cu atenție posibilitatea de a vă trata cu Tybost.
- **Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă aveți sau ați avut o boală severă de ficat sau dacă analizele au arătat/arată existența unor probleme la ficat.** Medicul dumneavoastră va evalua cu atenție posibilitatea de a vă trata cu Tybost.

→ Dacă oricare dintre situațiile enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Tybost.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 12 ani, sau cu greutatea sub 35 kg (sau 40 kg), așa cum se explică la pct. 3 al acestui prospect. Utilizarea Tybost la copii cu vârsta sub 12 ani sau cu greutatea sub 35 kg nu a fost încă studiată.

Tybost împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Tybost poate interacționa cu alte substanțe. Ca urmare, pot fi afectate concentrațiile din sânge ale Tybost sau ale altor medicamente. Acest lucru poate împiedica medicamentele administrate să acționeze în mod corespunzător sau vă poate agrava reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei sau monitorizarea concentrațiilor de medicamente din sânge.

Există unele medicamente care nu trebuie luate niciodată împreună cu Tybost.

Acestea sunt menționate mai sus, la titlul „Nu luați Tybost - Dacă luați medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe”.

Medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu HIV:

Nu trebuie să luați Tybost cu alte medicamente care conțin:

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

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați

- **un alt inhibitor de protează**

- efavirenz
- etravirină
- nevirapină
- maraviroc

→ Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente împotriva HIV.

Alte tipuri de medicamente:

- **ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol și fluconazol**, medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice
- **claritromicină și rifabutină**, medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene, inclusiv tuberculoza
- **dasatinib, nilotinib, vinblastină și vincristină**, medicamente utilizate pentru tratarea cancerului
- **corticosteroizi**, inclusiv **betametazonă, budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon**. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratarea alergiilor, astmului bronșic, bolilor inflamatorii ale intestinelor, afecțiunilor inflamatorii ale pielii, ochilor, articulațiilor și mușchilor, precum și a altor afecțiuni inflamatorii. Aceste medicamente se administrează, în general, pe cale orală, sunt inhalate, injectate sau sunt aplicate pe piele sau ochi. În cazul în care nu există posibilitatea utilizării unor tratamente alternative, acest medicament trebuie utilizat numai după o evaluare medicală și în condițiile unei monitorizări atente din partea medicului dumneavoastră pentru depistarea reacțiilor adverse determinate de corticosteroizi
- **metformină**, un medicament utilizat pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2
- **contraceptive hormonale orale sau implante contraceptive**, utilizate pentru prevenirea apariției unei sarcini
- **amlodipină, digoxină, diltiazem, disopiramidă, felodipină, flecainidă, lidocaină, metoprolol, mexiletină, nicardipină, nifedipină, propafenonă, timolol și verapamil**, medicamente utilizate pentru tratarea problemelor la inimă
- **bosentan**, un medicament utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare
- **apixaban, edoxaban, rivaroxaban și warfarină**, medicamente utilizate pentru prevenirea și tratarea cheagurilor de sânge
- **salmeterol**, un medicament utilizat pentru tratarea astmului bronșic
- **atorvastatină, fluvastatină, pitavastatină, pravastatină și rosuvastatină**, medicamente utilizate pentru reducerea colesterolului
- **sildenafil și vardenafil**, medicamente utilizate pentru tratarea impotenței, și **tadalafil**, un medicament utilizat pentru tratarea impotenței și a hipertensiunii pulmonare
- **trazodonă**, un medicament utilizat pentru tratarea depresiei
- **ciclosporină, sirolimus și tacrolimus**, medicamente utilizate pentru a controla răspunsul imunitar al organismului după un transplant
- **bupironă, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, perfenazină, risperidonă, tioridazină, zolpidem**, medicamente utilizate pentru tratarea tulburărilor sistemului nervos
- **colchicină**, un medicament utilizat pentru tratarea gutei
- **clopidogrel**, un medicament utilizat pentru reducerea riscului de apariție a cheagurilor de sânge

→ Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați vreunul dintre aceste medicamente.

→ Spuneți medicului dacă luați aceste medicamente sau orice alte medicamente. Nu întrerupeți tratamentul fără să luați legătura cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau planificați să aveți un copil.** Femeile gravide nu trebuie să ia Tybost cu atazanavir

sau darunavir. Cantitățile acestor medicamente în sângele dumneavoastră pot să scadă în timpul sarcinii, ceea ce poate împiedica funcționarea corectă a acestora.

- **Nu alăptați în timpul tratamentului cu Tybost.** Nu se știe dacă substanța activă din acest medicament poate trece în laptele matern.
- Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să **discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unii pacienți au raportat amețeală la administrarea de Tybost împreună cu atazanavir sau darunavir. Dacă sunteți afectat în timp ce utilizați Tybost, nu conduceți și nu folosiți niciun fel de unelte sau utilaje.

Tybost conține colorantul galben amurg FCF (E110)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți alergic la colorantul galben amurg FCF (E110). Tybost conține colorantul galben amurg FCF, care poate provoca reacții alergice.

Tybost conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Tybost

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru adulți:

- **Un comprimat în fiecare zi, pe cale orală, cu alimente.** Nu mestecați, zdrobiți sau tăiați comprimatul.
- **Tybost trebuie luat împreună cu atazanavir (300 mg) sau darunavir (800 mg).**

Doza recomandată pentru adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani:

- **Un comprimat în fiecare zi, pe cale orală, cu alimente.** Nu mestecați, zdrobiți sau tăiați comprimatul.
- Atunci când se utilizează Tybost împreună cu **atazanavir (300 mg)**, adolescenții **trebuie să aibă o greutate de cel puțin 35 kg.**
- Atunci când se utilizează Tybost împreună cu **darunavir (800 mg)**, adolescenții **trebuie să aibă o greutate de cel puțin 40 kg.**

Luați întotdeauna doza recomandată de medicul dumneavoastră, pentru a fi sigur de eficacitatea deplină a medicamentului. Nu modificați doza decât la recomandarea medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Tybost decât trebuie

Dacă luați din greșeală mai mult decât doza recomandată de Tybost, puteți prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse asociate cu acest medicament (vezi pct. 4 din acest prospect).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celei mai apropiate unități de primiri urgențe a unui spital pentru recomandări. Păstrați la îndemână flaconul cu comprimate pentru a descrie cu ușurință ce medicament ați luat.

Dacă uitați să luați Tybost

Este important să nu omiteți nicio doză de Tybost.

Dacă, cu toate acestea, omiteți o doză și observați acest lucru:

- **în decurs de mai puțin de 12 ore** de la momentul la care trebuia să luați în mod obișnuit Tybost, trebuie să luați comprimatul cât mai curând posibil. Luați întotdeauna comprimatul împreună cu alimente. Apoi luați următoarea doză ca de obicei, împreună cu atazanavir sau darunavir.
- **după mai mult de 12 ore** de la momentul la care ați fi luat în mod obișnuit Tybost, nu mai luați doza pe care ați uitat-o. Așteptați și luați doza următoare, împreună cu alimente, la ora obișnuită.

Nu încetați să luați Tybost

Nu încetați să luați Tybost fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului cu Tybost și atazanavir sau darunavir poate diminua succesul tratamentelor viitoare prescrise de medicul dumneavoastră.

Trebuie să aveți întotdeauna o rezervă suficientă de Tybost, astfel încât să nu rămâneți fără comprimate. Dacă rezerva dumneavoastră de Tybost începe să se diminueze, reprovizionați-vă de la medicul dumneavoastră sau de la farmacist.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Când se tratează infecția cu HIV, nu este întotdeauna posibilă diferențierea reacțiilor adverse determinate de Tybost de cele determinate de alte medicamente pe care le luați în același timp sau de efectele nedorite datorate infecției cu HIV în sine. Când luați Tybost cu atazanavir pot apărea următoarele reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- greață
- îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor (*icter*)

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- valori crescute ale zahărului din sânge (*hiperglicemie*)
- creșterea poftei de mâncare, perturbarea simțului gustului, uscăciunea gurii
- dureri de cap, amețală
- vărsături, diaree, dureri de stomac, probleme cu digestia, care determină dureri după mese (*dispepsie*), balonare, gaze (*flatulență*)
- valori crescute ale bilirubinei din sânge (*hiperbilirubinemie*)
- erupție trecătoare pe piele
- tulburări de somn, vise anormale, somnolență, oboseală

Reacții adverse mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- prezența de sânge în urină (*hematurie*)
- prezența de proteine în urină (*proteinurie*)
- stare de depresie
- mâncărimi
- dureri musculare, slăbiciune
- pietre la rinichi
- febră
- tulburare de somn

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Pentru informații suplimentare cu privire la reacțiile adverse la atazanavir sau darunavir, vezi prospectele pentru medicamentele respective.

5. Cum se păstrează Tybost

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tybost

Substanța activă este cobicistat. Fiecare comprimat filmat conține cobicistat 150 mg.

Celelalte componente sunt

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, celuloză microcristalină (E460), dioxid de siliciu (E551).

Film

Galben amurg FCF (E110), macrogol 3350 (E1521), alcool polivinilic (parțial hidrolizat) (E1203), talc (E553b), dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172) (vezi pct. 2 al acestui prospect).

Cum arată Tybost și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Tybost sunt rotunde, biconvexe, de culoare portocalie, marcate cu „GSI” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față.

Tybost este furnizat în flacoane cu 30 comprimate (prevăzute cu un plic sau recipient conținând gel de siliciu, care trebuie păstrat în flacon pentru protecția comprimatelor). Desiccantul constând din gel de siliciu este inclus într-un plic sau recipient separat și nu trebuie înghițit.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii cu 1 flacon cu 30 comprimate filmate și cutii conținând 90 (3 flacoane a 30) comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.