

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tybost 150 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de cobicistate.

### Excipiente(s) com efeito conhecido

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

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

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

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

Ver secções 4.2, 4.4, 5.1 e 5.2.

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

#### Posologia

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

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

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

**Tabela 1: Regimes posológicos em adultos**

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

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

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

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

### Populações especiais

#### *Idosos*

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

#### *Compromisso renal*

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

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

#### *Compromisso hepático*

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

#### *População pediátrica*

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

### Modo de administração

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

## **4.3 Contraindicações**

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

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

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

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

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

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

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Coadministração com outros medicamentos

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

Observam-se concentrações plasmáticas aumentadas de medicamentos que são metabolizados pelo CYP3A (incluindo atazanavir e darunavir) durante a coadministração com cobicistate. As concentrações plasmáticas mais elevadas de medicamentos coadministrados podem resultar num aumento ou prolongamento dos efeitos terapêuticos ou das reações adversas. Para medicamentos metabolizados pelo CYP3A, estas concentrações plasmáticas mais elevadas podem potencialmente levar a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais (ver secção 4.3). A coadministração de cobicistate com medicamentos que têm metabolito(s) ativo(s) formado(s) pelo CYP3A pode resultar na diminuição da concentração plasmática deste(s) metabolito(s) ativo(s), levando potencialmente à perda de efeito terapêutico.

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

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

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

O cobicistate inibe os transportadores P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3. A coadministração de cobicistate em doentes a receberem medicamentos que são substratos destes

transportadores, pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas dos medicamentos coadministrados (ver secção 4.5).

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

#### *Requisitos contraceptivos*

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

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

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

#### *Coadministração de Tybost e medicamentos antirretrovirais*

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

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

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

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

#### Efeitos na depuração da creatinina estimada

O cobicistate demonstrou diminuir a depuração da creatinina estimada devido à inibição da secreção tubular da creatinina. Este efeito na creatinina sérica, que leva a uma diminuição da depuração da creatinina estimada, deve ser tido em consideração ao administrar-se cobicistate em doentes nos quais a depuração da creatinina estimada é utilizada para orientar aspetos da sua gestão clínica, incluindo o ajuste das doses dos medicamentos coadministrados.

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

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

#### Doença hepática

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

#### Gravidez

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

#### Excipientes

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

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O cobicistate é um forte inibidor baseado no mecanismo do CYP3A e é um substrato do CYP3A. Observam-se concentrações plasmáticas aumentadas de medicamentos que são metabolizados pelo CYP3A (incluindo atazanavir e darunavir) durante a coadministração com cobicistate. A coadministração de cobicistate com medicamentos que têm metabolito(s) ativo(s) formado(s) pelo CYP3A pode resultar na diminuição da concentração plasmática deste(s) metabolito(s) ativo(s) (ver secção 4.4).

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

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

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

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

Ao contrário do ritonavir, o cobicistate não é um indutor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou da UGT1A1. No caso de mudança de potenciador farmacocinético de ritonavir para

cobicistate, é necessária precaução durante as primeiras duas semanas de tratamento com Tybost, especialmente se as doses de quaisquer medicamentos administrados concomitantemente tiverem sido tituladas ou ajustadas durante a utilização de ritonavir como potenciador farmacocinético (ver secção 4.4).

#### Utilização concomitante contraindicada

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

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

#### Utilização concomitante não recomendada

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

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

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

#### Outras interações

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

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

**Tabela 3: Interações entre cobicistate e outros medicamentos**

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

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

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir
<b>Antibióticos macrólidos</b>		
Claritromicina	<p>Interação não estudada.</p> <p>As concentrações de claritromicina podem aumentar com a coadministração de cobicistate.</p>	<p>As concentrações de claritromicina podem aumentar com a coadministração de cobicistate. Devem ser considerados antibióticos alternativos para a coadministração com atazanavir/cobicistate. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de atazanavir para obter as recomendações posológicas. Ao coadministrar claritromicina com darunavir/cobicistate, consulte o Resumo das Características do Medicamento de darunavir para obter as recomendações posológicas.</p>
<b>ANTINEOPLÁSICOS</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina	<p>Interação não estudada.</p> <p>As concentrações destes medicamentos podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.</p>	<p>As concentrações destes medicamentos podem aumentar quando coadministrados com Tybost, resultando no potencial para um aumento dos acontecimentos adversos geralmente associados a estes medicamentos antineoplásicos.</p>
<b>GLUCOCORTICÓIDES</b>		
<b>Corticosteroides</b>		
Corticosteroides metabolizados principalmente pelo CYP3A (incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	<p>Interação não estudada.</p> <p>As concentrações plasmáticas destes medicamentos podem estar aumentadas quando coadministrados com cobicistate, resultando em concentrações séricas de cortisol reduzidas.</p>	<p>A utilização concomitante de cobicistate e corticosteroides que são metabolizados pelo CYP3A (por exemplo propionato de fluticasona ou outros corticosteroides inalados ou nasais) poderá aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal.</p> <p>Não é recomendada a coadministração com corticosteroides metabolizados pelo CYP3A, a menos que o potencial benefício para o doente seja superior ao risco, nesse caso os doentes devem ser monitorizados relativamente a efeitos sistémicos dos corticosteroides. Devem ser considerados, particularmente para o uso a longo prazo, corticosteroides que sejam menos dependentes do metabolismo do CYP3A, como a beclometasona para uso intranasal ou inalatório.</p> <p>Para coadministração de corticosteroides administrados por via cutânea sensíveis à inibição do CYP3A, consulte as informações de prescrição do corticosteroide para condições ou usos que aumentam a sua absorção sistémica.</p>

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir
<b>ANTIDIABÉTICOS ORAIS</b>		
Metformina	<p>Interação não estudada.</p> <p>Cobicistate inibe o MATE1 de forma reversível, e as concentrações de metformina podem aumentar quando coadministrado com cobicistate.</p>	Recomenda-se uma monitorização cuidadosa do doente e um ajuste posológico da metformina em doentes a tomar Tybost.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona	<p>Metadona:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><math>C_{min}</math>: ↔</p>	Não é necessário um ajuste posológico da metadona.
Buprenorfina/Naloxona	<p>Buprenorfina:</p> <p>AUC: ↑ 35%</p> <p><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><math>C_{min}</math>: ↑ 66%</p> <p>Naloxona:</p> <p>AUC: ↓ 28%</p> <p><math>C_{max}</math>: ↓ 28%</p>	Não é necessário um ajuste posológico de cobicistate.
<b>CONTRACETIVOS ORAIS</b>		
Drospirenona/ Etinilestradiol (dose única de 3 mg/0,02 mg)/ Darunavir (800 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	<p>Drospirenona:</p> <p>AUC: ↑ 58%</p> <p><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><math>C_{min}</math>: NC</p> <p>Etinilestradiol:</p> <p>AUC: ↓ 30%</p> <p><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><math>C_{min}</math>: NC</p>	<p>As concentrações plasmáticas de etinilestradiol diminuem após a administração concomitante de drospirenona/etinilestradiol com darunavir/cobicistate. Recomenda-se a utilização de formas alternativas ou adicionais de contraceção no caso da coadministração de contraceptivos à base de estrogénio com darunavir/cobicistate.</p> <p>As concentrações plasmáticas de drospirenona aumentam após a administração concomitante de drospirenona/etinilestradiol com darunavir/cobicistate. Recomenda-se monitorização clínica durante a coadministração de drospirenona/etinilestradiol com darunavir/cobicistate devido ao potencial desenvolvimento de hipercaliemia.</p>
Drospirenona/ Etinilestradiol (dose única de 3 mg/0,02 mg)/ Atazanavir (300 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	<p>Drospirenona:</p> <p>AUC: ↑ 130%</p> <p><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><math>C_{min}</math>: NC</p> <p>Etinilestradiol:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><math>C_{min}</math>: NC</p>	As concentrações plasmáticas de drospirenona aumentam após a administração concomitante de drospirenona/etinilestradiol com atazanavir/cobicistate. Recomenda-se monitorização clínica durante a coadministração de drospirenona/etinilestradiol com atazanavir/cobicistate devido ao potencial desenvolvimento de hipercaliemia.

<b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>	<b>Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir</b>
Norgestimato/ Etinilestradiol	Interação não estudada.  As concentrações de norgestimato podem ser afetadas durante a coadministração com cobicistate.	Não existem dados disponíveis que permitam fazer recomendações sobre a utilização de darunavir/cobicistate ou atazanavir/cobicistate com outros contraceptivos orais para além de drospirenona/etinilestradiol.  Devem ser utilizadas formas alternativas de contraceção.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Disopiramida Flecainida Lidocaína por via sistémica Mexiletina Propafenona	Interação não estudada.  As concentrações destes medicamentos antiarrítmicos podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	É necessário tomarem-se precauções e recomenda-se monitorização clínica durante a coadministração destes medicamentos antiarrítmicos com Tybost.
Digoxina (dose única de 0,5 mg)/Cobicistate (150 mg em doses múltiplas)	As concentrações plasmáticas de digoxina podem aumentar quando coadministrada com cobicistate.  Digoxina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41% C <sub>min</sub> : ND	A concentração máxima da digoxina aumenta quando coadministrada com Tybost. Deve prescrever-se inicialmente a dose mais baixa de digoxina. As concentrações séricas de digoxina devem ser monitorizadas e utilizadas para titulação da dose de digoxina para se obterem os efeitos clínicos desejados.
<b>ANTI-HIPERTENSORES</b>		
Metoprolol Timolol	Interação não estudada.  As concentrações dos bloqueadores beta podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	Recomenda-se monitorização clínica e pode ser necessária uma diminuição da dose quando estes bloqueadores beta são coadministrados com Tybost.
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Interação não estudada.  As concentrações dos bloqueadores dos canais do cálcio podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	Recomenda-se monitorização clínica dos efeitos terapêuticos e acontecimentos adversos quando estes medicamentos são coadministrados com Tybost.
<b>ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA</b>		
Bosentano	Interação não estudada.  A coadministração de bosentano com cobicistate pode levar a uma diminuição das concentrações plasmáticas de cobicistate.	As concentrações plasmáticas de atazanavir ou de darunavir podem diminuir em consequência de uma diminuição das concentrações plasmáticas de cobicistate, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência.  A coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Dabigatrano	Interação não estudada.  A coadministração com Tybost pode aumentar as concentrações plasmáticas de dabigatrano com efeitos semelhantes aos observados com outros inibidores fortes da P-gp.	A coadministração de cobicistate com dabigatrano é contraindicada.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir
Apixabano Rivaroxabano Edoxabano	Interação não estudada.  A coadministração com cobicistate pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas do AOD, o que pode levar a um aumento do risco de hemorragia.	A coadministração de Tybost e apixabano, rivaroxabano ou edoxabano não é recomendada.
Varfarina	Interação não estudada.  As concentrações de varfarina podem ser afetadas durante a coadministração com cobicistate.	Recomenda-se que o Índice Normalizado Internacional (INR) seja monitorizado durante a coadministração com Tybost.
<b>ANTIPLAQUETÁRIOS</b>		
Clopidogrel	Interação não estudada.  É de esperar que a coadministração de clopidogrel com cobicistate reduza a concentração plasmática do metabolito ativo de clopidogrel, o que pode reduzir a atividade antiplaquetária de clopidogrel.	A coadministração de cobicistate e clopidogrel não é recomendada.
Prasugrel	Interação não estudada.  Não é de se esperar que cobicistate tenha um efeito clinicamente relevante na concentração plasmática do metabolito ativo de prasugrel.	Não é necessário um ajuste posológico de prasugrel.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Carbamazepina (200 mg duas vezes por dia)/ Elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	A coadministração de carbamazepina, um potente indutor do CYP3A, pode diminuir de forma significativa as concentrações plasmáticas de cobicistate.  Cobicistate: AUC: ↓ 84% $C_{max}$ : ↓ 72% $C_{min}$ : ↓ 90%  Carbamazepina: AUC: ↑ 43% $C_{max}$ : ↑ 40% $C_{min}$ : ↑ 51%  Carbamazepina-10,11-epóxido: AUC: ↓ 35% $C_{max}$ : ↓ 27% $C_{min}$ : ↓ 41%	A carbamazepina, um potente indutor do CYP3A, diminui as concentrações plasmáticas de cobicistate e as de atazanavir ou darunavir, o que pode resultar na perda do efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência. A coadministração de cobicistate com carbamazepina é contraindicada (ver secção 4.3).

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir
<b>AGONISTAS BETA INALADOS</b>		
Salmeterol	<p>Interação não estudada.</p> <p>A coadministração de salmeterol com cobicistate pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de salmeterol.</p>	<p>Concentrações plasmáticas aumentadas de salmeterol estão associadas ao potencial para reações graves e/ou potencialmente fatais.</p> <p>A coadministração de salmeterol e Tybost não é recomendada (ver secção 4.4).</p>
<b>INIBIDORES DA HMG Co-A REDUTASE</b>		
Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina	<p>Interação não estudada.</p> <p>As concentrações plasmáticas dos inibidores da HMG Co-A redutase podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.</p>	<p>É de esperar que as concentrações plasmáticas de pitavastatina, fluvastatina ou pravastatina aumentem quando coadministrados com atazanavir/cobicistate ou darunavir/cobicistate.</p> <p>Devem tomar-se precauções durante a coadministração de cobicistate com pitavastatina.</p> <p>Consulte o Resumo das Características do Medicamento de atazanavir ou darunavir para obter mais informações sobre a utilização na associação com estes medicamentos.</p>
Rosuvastatina (dose única de 10 mg)/Atazanavir (300 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	<p>Rosuvastatina: AUC: ↑ 242% C<sub>max</sub>: ↑ 958% C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Cobicistate: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>As concentrações plasmáticas de rosuvastatina aumentam quando coadministrada com atazanavir/cobicistate.</p> <p>Se for necessária a administração concomitante, não deve ser excedida a dose de 10 mg de rosuvastatina por dia, recomendando-se monitorização clínica por motivos de segurança (p. ex. miopatia).</p>
Rosuvastatina (dose única de 10 mg)/Darunavir (800 mg uma vez por dia)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	<p>Rosuvastatina: AUC: ↑ 93% C<sub>max</sub>: ↑ 277% C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Cobicistate: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>As concentrações plasmáticas de rosuvastatina aumentam quando coadministrada com darunavir/cobicistate.</p> <p>Recomenda-se iniciar com a dose mais baixa recomendada de rosuvastatina e titular com base na resposta clínica em simultâneo com monitorização de segurança (p. ex., miopatia).</p>
Atorvastatina (dose única de 10 mg)/Atazanavir (300 mg)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	<p>Atorvastatina: AUC: ↑ 822% C<sub>max</sub>: ↑ 1785% C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Cobicistate: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>As concentrações plasmáticas de atorvastatina aumentam quando coadministrada com atazanavir/cobicistate.</p> <p>Não se recomenda a administração concomitante.</p>

<b>Medicamentos por áreas terapêuticas</b>	<b>Efeitos sobre os níveis dos fármacos</b> <b>Alteração média em percentagem das AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir</b>
Atorvastatina (dose única de 10 mg)/Darunavir (800 mg)/Cobicistate (150 mg uma vez por dia)	Atorvastatina: AUC: ↑ 290% C <sub>max</sub> : ↑ 319% C <sub>min</sub> : NC  Cobicistate: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	As concentrações plasmáticas de atorvastatina aumentam quando coadministrada com darunavir/cobicistate.  Se for necessária a administração concomitante, recomenda-se iniciar com a dose de 10 mg de atorvastatina e titular com base na resposta clínica em simultâneo com monitorização de segurança (p. ex. miopatia).
<b>INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO-5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interação não estudada.  Os inibidores da PDE-5 são metabolizados primariamente pelo CYP3A. A coadministração com cobicistate pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de sildenafil, tadalafil e vardenafil, podendo resultar em reações adversas associadas aos inibidores da PDE-5.	A coadministração de Tybost com sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar é contraindicada (ver secção 4.3).  Devem tomar-se precauções, considerando inclusivamente a diminuição da dose, durante a coadministração de Tybost com tadalafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.  Para o tratamento da disfunção erétil recomenda-se que seja coadministrada com Tybost uma dose única de sildenafil não superior a 25 mg em 48 horas, de vardenafil não superior a 2,5 mg em 72 horas ou de tadalafil não superior a 10 mg em 72 horas.
<b>ANTIDEPRESSIVOS</b>		
<b>Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (ISRS)</b>		
Trazodona	Interação não estudada.  As concentrações plasmáticas de trazodona podem aumentar quando coadministrada com cobicistate.	Pode ser necessário titular-se a dose para a maioria dos medicamentos da classe dos ISRS, quando coadministrados com Tybost.
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>		
Ciclosporina Sirolímus Tacrolímus	Interação não estudada.  As concentrações destes imunossupressores podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	A monitorização terapêutica é recomendada durante a coadministração com Tybost.
<b>NEUROLÉTICOS</b>		
Perfenazina Risperidona Tioridazina	Interação não estudada.  A coadministração de neuroléticos com cobicistate pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de neuroléticos.	Para estes neuroléticos, considere reduzir a dose do neurolético durante a coadministração com Tybost.
<b>SEDATIVOS/HIPNÓTICOS</b>		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Interação não estudada.  As concentrações destes sedativos/hipnóticos podem aumentar quando coadministrados com cobicistate.	Para estes sedativos/hipnóticos, a diminuição da dose pode ser necessária recomendando-se a monitorização da concentração.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Recomendação respeitante à coadministração com cobicistate 150 mg e atazanavir ou darunavir
<b>ANTIGOTOSOS</b>		
Colchicina	Interação não estudada.  As concentrações plasmáticas de colchicina podem aumentar quando coadministrada com cobicistate.	Podem ser necessárias diminuições da dose de colchicina. Cobicistate não deve ser coadministrado com colchicina em doentes com compromisso renal ou hepático.

ND = não determinado

NC = não calculado

AOD = anticoagulante oral direto

<sup>1</sup> O estudo foi realizado com tenofovir disoproxil fumarato

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

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

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

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

##### Amamentação

Desconhece-se se cobicistate/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de cobicistate/metabolitos no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Como tal, Tybost não deve ser utilizado durante a amamentação.

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos.

##### Fertilidade

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

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

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

### Resumo tabelado das reações adversas

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

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

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

Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	
Frequentes:	hiperglicemia, aumento do apetite
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	
Frequentes:	insónia, sonhos anormais
Pouco frequentes:	depressão, perturbações do sono
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Frequentes:	cefaleias, tonturas, sonolência, disgeusia
<i>Afeções oculares:</i>	
Muito frequentes:	icterícia ocular
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Muito frequentes:	náuseas
Frequentes:	vômitos, diarreia, dispepsia, dor abdominal, distensão abdominal, flatulência, xerostomia
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	
Muito frequentes:	icterícia
Frequentes:	hiperbilirrubinemia
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes:	erupção cutânea
Pouco frequentes:	prurido
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	
Pouco frequentes:	mialgia
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	
Pouco frequentes:	nefrolitíase, hematúria, proteinúria
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Frequentes:	fadiga
Pouco frequentes:	pirexia, astenia

## Descrição de reações adversas selecionadas

### *Compromisso renal*

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

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

### *Efeitos no fígado*

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

## População pediátrica

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

## Outra(s) população(ões) especial(ais)

### *Doentes com compromisso renal*

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

## Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## 4.9 Sobredosagem

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

#### Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

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

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

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

Parâmetros farmacocinéticos de atazanavir	Atazanavir + cobicistate <sup>a</sup> (n = 22)	Atazanavir + ritonavir <sup>a</sup> (n = 26)
AUC <sub>tau</sub> (µg•h/ml)	46,13 ± 26,18 (56,8)	47,59 ± 24,39 (51,2)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	3,91 ± 1,94 (49,6)	4,76 ± 1,94 (40,8)
C <sub>tau</sub> (µg/ml)	0,80 ± 0,72 (90,3)	0,85 ± 0,72 (84,7)

<sup>a</sup> Mais regime terapêutico de base da associação de doses fixas de emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

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

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

Parâmetros farmacocinéticos de darunavir	Darunavir 800 mg + cobicistate 150 mg uma vez por dia (n = 31)	Darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg uma vez por dia (n = 31)
AUC <sub>tau</sub> (µg•h/ml)	81,08 ± 25,15 (31,0)	79,99 ± 27,20 (34,0)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	7,74 ± 1,69 (21,8)	7,46 ± 1,52 (20,3)
C <sub>0h</sub> (µg/ml)	2,40 ± 1,22 (50,7)	2,48 ± 0,85 (34,3)

#### Atividade antiviral *in vitro*

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

#### Experiência clínica

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

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

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

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

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

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

	Atazanavir + cobicistate <sup>a</sup> (n = 344)	Atazanavir + ritonavir <sup>a</sup> (n = 348)
<b>Características demográficas</b>		
Idade mediana, anos (mín.-máx.)	36 (19-62)	37 (19-70)
Sexo		
Masculino	83,4%	82,5%
Feminino	16,6%	17,5%
Etnicidade		
Branca	57,6%	61,8%
Negra ou de origem africana	18,9%	18,1%
Asiática	12,8%	10,6%
Outra	10,8%	9,5%

	<b>Atazanavir + cobicistate<sup>a</sup> (n = 344)</b>	<b>Atazanavir + ritonavir<sup>a</sup> (n = 348)</b>
<b>Características iniciais da doença</b>		
Concentração plasmática inicial mediana do ARN VIH-1 (intervalo) log <sub>10</sub> cópias/ml	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Percentagem de indivíduos com carga viral > 100.000 cópias/ml	38,4%	41,1%
Contagem de células CD4+ inicial mediana (intervalo), células/mm <sup>3</sup>	348 (1-1.075)	341 (10-1.455)
Percentagem de indivíduos com contagens de células CD4+ ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	17,4%	16,4%

<sup>a</sup> Mais regime terapêutico de base da associação de doses fixas de emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

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

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

<sup>a</sup> A janela da semana 48 é entre o dia 309 e o dia 378 (inclusive)

<sup>b</sup> A janela da semana 144 é entre o dia 967 e o dia 1.050 (inclusive)

<sup>c</sup> Inclui indivíduos que tinham ≥ 50 cópias/ml nas janelas da semana 48 ou 144; indivíduos que interromperam precocemente devido a falta ou perda de eficácia; indivíduos que interromperam por outras razões diferentes de um acontecimento adverso; morte ou falta ou perda de eficácia; e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.

<sup>d</sup> Inclui doentes que interromperam devido a acontecimento adverso (AA) ou morte no ponto de tempo desde o dia 1 ao longo de toda a janela de tempo se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.

<sup>e</sup> Inclui indivíduos que interromperam por outras razões diferentes de um acontecimento adverso, morte ou falta ou perda de eficácia, por exemplo, retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento.

<sup>f</sup> Mais regime terapêutico de base da associação de doses fixas de emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

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

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

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

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

<sup>a</sup> Mais regime terapêutico de base da associação de doses fixas de emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

<sup>b</sup> Ausente = análise excluída

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

#### População pediátrica

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

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

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

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

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

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

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

### Distribuição

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

### Biotransformação

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

### Eliminação

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

### Linearidade/não linearidade

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

### Idosos

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

### Sexo

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

### Etnicidade

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

### População pediátrica

Em doentes pediátricos com idade entre 12 a < 18 anos que receberam atazanavir (n = 14) ou darunavir (n = 7) potenciado com cobicistate no estudo GS-US-216-0128, as exposições de atazanavir

e cobicistate ( $AUC_{tau}$ ,  $C_{max}$ , e  $C_{mínima}$ ) foram superiores (24% a 180%) comparativamente às dos adultos. No entanto, os aumentos não foram considerados clinicamente significativos, uma vez que os perfis de segurança foram semelhantes em doentes adultos e pediátricos. A  $C_{mínima}$  média de darunavir foi inferior (61%) nos doentes pediátricos comparativamente à dos adultos, mas não foi considerada clinicamente significativa com base nas relações exposição-resposta. A farmacocinética do cobicistate em doentes pediátricos com idade < 12 anos ou peso < 35 kg não foi estabelecida.

#### Compromisso renal

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

#### Compromisso hepático

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

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

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

Estudos *ex vivo* no coelho e estudos *in vivo* no cão sugerem que o cobicistate tenha um potencial baixo para prolongamento de QT e possa prolongar ligeiramente o intervalo PR e diminuir a função ventricular esquerda em concentrações médias pelo menos 10 vezes mais elevadas do que a exposição humana na dose diária recomendada de 150 mg.

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

A substância ativa cobicistate persiste no ambiente.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Dióxido de silício (E551)  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio  
Celulose microcristalina (E460)

#### Película de revestimento

Amarelo-sol FCF (E110)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado) (E1203)  
Talco (E553b)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

EU/1/13/872/001

EU/1/13/872/002

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

Data da primeira autorização: 19 de Setembro de 2013

Data da última renovação: 26 julho 2018

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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

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

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

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

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

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

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tybost 150 mg comprimidos revestidos por película  
cobicistate

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

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de cobicistate.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Tybost [Apenas no acondicionamento secundário]

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

[Apenas no acondicionamento secundário]

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Tybost 150 mg comprimidos revestidos por película cobicistate

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

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

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Tybost e para que é utilizado**

Tybost contém a substância ativa cobicistate.

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

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

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

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

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Tybost**

##### **Não tome Tybost**

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

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

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

### Advertências e precauções

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

### Fale com o seu médico antes de tomar Tybost:

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

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

### Crianças e adolescentes

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

### Outros medicamentos e Tybost

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

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

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

### Medicamentos utilizados no tratamento da infeção pelo VIH:

Não deve tomar Tybost com outros medicamentos contendo:

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

Fale com o seu médico se estiver a tomar

- **outro inibidor da protease**

- efavirenz
- etravirina
- nevirapina
- maraviroc

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

#### Outros tipos de medicamentos:

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

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

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

#### Gravidez e amamentação

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

- **Informe o seu médico imediatamente se está grávida, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar.** As mulheres grávidas não devem tomar Tybost com atazanavir ou darunavir. A quantidade destes medicamentos no sangue pode diminuir durante a gravidez, o que pode impedir que atuem corretamente.

- **Não amamente durante o tratamento com Tybost.** Não se sabe se a substância ativa deste medicamento é excretada no leite humano.
- A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.
- Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível.**

### Condução de veículos e utilização de máquinas

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

### Tybost contém amarelo-sol FCF (E110)

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

### Tybost contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## 3. Como tomar Tybost

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

### A dose recomendada para adultos:

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

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

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

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

### Se tomar mais Tybost do que deveria

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

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

## Caso se tenha esquecido de tomar Tybost

É importante que não falhe nenhuma dose de Tybost.

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

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

## Não pare de tomar Tybost

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

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

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

## 4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

### Efeitos indesejáveis muito frequentes

*(podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)*

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

### Efeitos indesejáveis frequentes

*(podem afetar até 1 em 10 pessoas)*

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

### Efeitos indesejáveis pouco frequentes

*(podem afetar até 1 em 100 pessoas)*

- sangue na urina (*hematúria*)
- proteínas na urina (*proteinúria*)
- sensação de depressão
- comichão
- músculos doridos, fraqueza

- pedras nos rins
- febre
- distúrbios do sono

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

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

## **5. Como conservar Tybost**

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

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

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Tybost**

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

### **Os outros componentes são**

#### *Núcleo do comprimido*

Croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina (E460), dióxido de silício (E551).

#### *Película de revestimento*

Amarelo-sol FCF (E110), macrogol 3350 (E1521), álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado) (E1203), talco (E553b), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172) (ver secção 2 deste folheto).

### **Qual o aspeto de Tybost e conteúdo da embalagem**

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

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

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

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**Fabricante**

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

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