

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tybost 150 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di cobicistat.

### Eccipiente(i) con effetti noti

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tybost è indicato come potenziatore farmacocinetico di atazanavir 300 mg una volta al giorno o darunavir 800 mg una volta al giorno come parte integrante di una terapia antiretrovirale di associazione in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni affetti da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1):

- di almeno 35 kg di peso trattati in concomitanza con atazanavir o
- di almeno 40 kg di peso trattati in concomitanza con darunavir.

Vedere paragrafi 4.2, 4.4, 5.1 e 5.2.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia

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

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

Le dosi co-somministrate di Tybost e dell'inibitore della proteasi, atazanavir o darunavir, sono riportate nelle Tabelle 1 e 2.

**Tabella 1: Regimi posologici negli adulti**

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

**Tabella 2: Regimi posologici in adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, di peso pari o superiore a 35 kg**

Peso corporeo (kg)	Dose di Tybost	Dose dell'inibitore della proteasi HIV-1
≥ 40	150 mg una volta al giorno	Atazanavir 300 mg una volta al giorno
		Darunavir 800 mg una volta al giorno
Da 35 a < 40	150 mg una volta al giorno	Atazanavir 300 mg una volta al giorno

Se il paziente dimentica una dose di Tybost entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Tybost con del cibo al più presto e riprendere il suo schema di dosaggio abituale in associazione ad atazanavir o darunavir. Se il paziente dimentica una dose di Tybost per più di 12 ore, non deve assumere la dose dimenticata e semplicemente riprendere lo schema di dosaggio abituale.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

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

#### *Compromissione renale*

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

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

#### *Compromissione epatica*

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

#### *Popolazione pediatrica*

Nei bambini di età compresa tra 0 e meno di 12 anni, o di peso inferiore a 35 kg, la sicurezza e l'efficacia di cobicistat co-somministrato con atazanavir non sono state stabilite. Nei bambini di età compresa tra 0 e meno di 12 anni, o di peso inferiore a 40 kg, la sicurezza e l'efficacia di cobicistat co-somministrato con darunavir non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Gravidanza*

Durante la gravidanza, il trattamento con cobicistat e atazanavir o darunavir riduce l'esposizione ad atazanavir o darunavir. Pertanto, la terapia con cobicistat e atazanavir o darunavir non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con cobicistat e atazanavir o darunavir, devono passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). La combinazione darunavir/ritonavir può essere considerata un regime alternativo.

### Modo di somministrazione

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

### 4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Co-somministrazione con altri medicinali

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

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

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

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

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

Cobicistat inibisce le proteine di trasporto gp-P, BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3. La co-somministrazione di cobicistat nei pazienti che assumono medicinali che sono substrati di queste

proteine di trasporto può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

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

#### *Contracezione*

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

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

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

#### *Co-somministrazione di Tybost e medicinali antiretrovirali*

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

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

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

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

#### Effetti sulla *clearance* stimata della creatinina

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

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

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

#### Malattia epatica

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

#### Gravidanza

È stato dimostrato che il trattamento con cobicistat e atazanavir o darunavir durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza riduce l'esposizione ad atazanavir o darunavir a confronto con i dati *post-partum*. I livelli di cobicistat diminuiscono e potrebbero non fornire un potenziamento sufficiente. La notevole riduzione dell'esposizione ad atazanavir o darunavir può determinare il fallimento virologico e un aumento del rischio di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a figlio. Pertanto, la terapia con cobicistat e atazanavir o darunavir non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con cobicistat e atazanavir o darunavir, devono passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.2 e 4.6). Darunavir somministrato con ritonavir a basse dosi può essere considerata un regime alternativo.

#### Eccipienti

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

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

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

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

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

### Terapie concomitanti controindicate

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

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

### Terapie concomitanti non raccomandate

La co-somministrazione di cobicistat con medicinali che sono induttori da moderati a deboli di CYP3A può ridurre le concentrazioni plasmatiche di cobicistat e quindi dei medicinali potenziati atazanavir o darunavir, con perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza. Alcuni esempi comprendono, ma non si limitano a, etravirina, efavirenz, nevirapina, e bosentan (vedere Tabella 3).

La co-somministrazione di cobicistat con medicinali che inibiscono CYP3A può aumentare le concentrazioni plasmatiche di cobicistat. Alcuni esempi comprendono, ma non si limitano a itraconazolo, ketoconazolo e voriconazolo (vedere Tabella 3).

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

### Altre interazioni

Le interazioni tra cobicistat e i medicinali eventualmente somministrati in concomitanza sono riportate nella seguente Tabella 3 (l'aumento è indicato come “↑”, la diminuzione come “↓”, nessuna variazione come “↔”). Queste interazioni si basano sugli studi d'interazione farmacologica o sulle previsioni basate sull'entità attesa dell'interazione e sul rischio di eventi gravi e/o potenzialmente fatali o di perdita dell'efficacia.

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

**Tabella 3: Interazioni tra cobicistat e altri medicinali**

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con cobicistat 150 mg e atazanavir o darunavir
<b>ANTIRETROVIRALI</b>		
<b>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)</b>		
Tenofovir disoproxil <sup>1</sup>	<p>Ci si attende che la co-somministrazione di tenofovir disoproxil e cobicistat aumenti la concentrazione plasmatica di tenofovir.</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 23% C<sub>max</sub>: ↑ 55%</p>	Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante e non richiede alcun aggiustamento della dose di tenofovir disoproxil.
<b>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</b>		
Efavirenz (600 mg singola dose)	<p>Ci si attende che la co-somministrazione di efavirenz e cobicistat riduca le concentrazioni plasmatiche di cobicistat.</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 13% C<sub>min</sub>: ND</p>	Le concentrazioni plasmatiche di atazanavir o darunavir possono diminuire in seguito alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di cobicistat, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza. La co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Etravirina	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Ci si attende che la co-somministrazione di etravirina e cobicistat riduca le concentrazioni plasmatiche di cobicistat.</p>	Le concentrazioni plasmatiche di atazanavir o darunavir possono diminuire in seguito alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di cobicistat, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza. La co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Nevirapina	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Ci si attende che la co-somministrazione di nevirapina e cobicistat riduca le concentrazioni plasmatiche di cobicistat.</p> <p>Le concentrazioni plasmatiche di nevirapina possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p>	Le concentrazioni plasmatiche di atazanavir o darunavir possono diminuire in seguito alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di cobicistat, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza. La co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Ci si attende che la co-somministrazione di rilpivirina e cobicistat aumenti la concentrazione plasmatica di rilpivirina.</p> <p>Non ci si attendono effetti sulla concentrazione plasmatica di cobicistat da parte di rilpivirina.</p>	In caso di uso congiunto con atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat, non è necessario alcun aggiustamento della dose di rilpivirina.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con cobicistat 150 mg e atazanavir o darunavir
<b>Antagonisti CCR5</b>		
Maraviroc	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Maraviroc è un substrato di CYP3A e la sua concentrazione plasmatica aumenta in caso di co-somministrazione con potenti inibitori di CYP3A.</p>	<p>In caso di co-somministrazione di maraviroc e Tybost, i pazienti devono ricevere 150 mg di maraviroc due volte al giorno. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di maraviroc per maggiori dettagli.</p>
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antimicotici</b>		
Ketoconazolo	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Le concentrazioni di ketoconazolo e/o cobicistat possono aumentare con la co-somministrazione di cobicistat.</p>	<p>Se somministrato con Tybost, la dose giornaliera massima di ketoconazolo non deve superare 200 mg al giorno. Durante la co-somministrazione è necessaria cautela e si raccomanda il monitoraggio clinico.</p>
Itraconazolo Voriconazolo Posaconazolo Fluconazolo	<p>Le concentrazioni di itraconazolo, fluconazolo e posaconazolo possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p> <p>Le concentrazioni di voriconazolo possono aumentare o diminuire in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p>	<p>È consigliato il monitoraggio clinico in caso di co-somministrazione con Tybost.</p> <p>Se somministrato con cobicistat, la dose giornaliera massima di itraconazolo non deve superare 200 mg al giorno.</p> <p>Il voriconazolo non deve essere utilizzato a meno che si ritenga che i possibili benefici siano superiori ai rischi associati all'effetto non prevedibile sulle concentrazioni plasmatiche.</p>
<b>Antimicobatterici</b>		
Rifabutina (150 mg ogni due giorni)/elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	<p>La co-somministrazione di rifabutina, un potente induttore di CYP3A, può ridurre in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di cobicistat.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<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>	<p>La co-somministrazione di cobicistat e rifabutina non è raccomandata. Se l'associazione è necessaria, la dose raccomandata di rifabutina è 150 mg 3 volte alla settimana a giorni fissi (ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì). È necessario un monitoraggio più stretto in merito alle reazioni avverse associate a rifabutina, neutropenia e uveite incluse, a causa dell'atteso aumento dell'esposizione a desacetil-rifabutina. Non è stata studiata un'ulteriore riduzione della dose di rifabutina. Va ricordato che una dose di 150 mg due volte alla settimana può non fornire un'esposizione ottimale a rifabutina, con conseguente rischio di resistenza a rifabutina e fallimento della terapia.</p>

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con cobicistat 150 mg e atazanavir o darunavir</b>
<b>Antibiotici macrolidi</b>		
Claritromicina	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Le concentrazioni di claritromicina possono aumentare in caso di co-somministrazione di cobicistat.</p>	<p>Le concentrazioni di claritromicina possono aumentare in caso di co-somministrazione di cobicistat. Si consideri l'uso di antibiotici alternativi per la co-somministrazione con atazanavir/cobicistat. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di atazanavir in merito alle raccomandazioni posologiche.</p> <p>In caso di co-somministrazione di claritromicina con darunavir/cobicistat, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di darunavir in merito alle raccomandazioni posologiche.</p>
<b>ANTINEOPLASTICI</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p>	<p>Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con Tybost, con possibile aumento degli eventi avversi abitualmente associati a questi medicinali antitumorali.</p>
<b>GLUCOCORTICOIDI</b>		
<b>Tutti i corticosteroidi esclusi i prodotti cutanei</b>		
Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (inclusi betametasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone).	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono aumentare quando somministrati in concomitanza a cobicistat, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.</p>	<p>L'utilizzo concomitante di cobicistat e corticosteroidi metabolizzati da CYP3A (ad es., fluticasone propionato o altri corticosteroidi assunti per via nasale o inalatoria) può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica.</p> <p>La co-somministrazione con corticosteroidi metabolizzati da CYP3A è sconsigliata, a meno che i potenziali benefici per il paziente non superino i rischi. In questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi. Deve essere valutato l'impiego di corticosteroidi alternativi il cui metabolismo è meno dipendente dal CYP3A, ad es., beclometasone per via nasale o inalatoria, in particolare per l'utilizzo a lungo termine.</p>
<b>ANTIDIABETICI ORALI</b>		
Metformina	<p>Interazione non studiata.</p> <p>Cobicistat inibisce in modo reversibile MATE1 e le concentrazioni di metformina possono essere aumentate in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p>	<p>Si raccomandano un attento monitoraggio del paziente e un aggiustamento della dose di metformina nei pazienti che assumono Tybost.</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con cobicistat 150 mg e atazanavir o darunavir
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
Metadone	Metadone AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento posologico per il metadone.
Buprenorfina/naloxone	Buprenorfina AUC: ↑ 35% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 66%  Naloxone: AUC: ↓ 28% C <sub>max</sub> : ↓ 28%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di cobicistat.
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Drospirenone/etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg singola dose)/ darunavir (800 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	Drospirenone: AUC: ↑ 58% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NC  Etinilestradiolo: AUC: ↓ 30% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NC	In seguito alla co-somministrazione di drospirenone/etinilestradiolo con darunavir/cobicistat, le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo sono diminuite. In caso di co-somministrazione di contraccettivi a base di estrogeni con darunavir/cobicistat, si raccomanda l'uso di forme di contraccezione alternative o aggiuntive.  In seguito alla co-somministrazione di drospirenone/etinilestradiolo con darunavir/cobicistat, le concentrazioni plasmatiche di drospirenone sono aumentate. In caso di co-somministrazione di drospirenone/etinilestradiolo con darunavir/cobicistat si raccomanda il monitoraggio clinico a causa del rischio di iperpotassiemia.
Drospirenone/etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg singola dose)/atazanavir (300 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)	Drospirenone: AUC: ↑ 130% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NC  Etinilestradiolo: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : NC	In seguito alla co-somministrazione di drospirenone/etinilestradiolo con atazanavir/cobicistat, le concentrazioni plasmatiche di drospirenone sono aumentate. In caso di co-somministrazione di drospirenone/etinilestradiolo con atazanavir/cobicistat, si raccomanda il monitoraggio clinico a causa del rischio di iperpotassiemia.
Norgestimato/etinilestradiolo	Interazione non studiata.  Le concentrazioni di norgestimato possono essere modificate in caso di co-somministrazione di cobicistat.	Non sono disponibili dati che consentano di formulare raccomandazioni posologiche per l'uso di atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat con altri contraccettivi orali diversi da drospirenone/etinilestradiolo.  Devono essere prese in considerazione forme di contraccezione alternative.
<b>ANTLARITMICI</b>		
Disopiramide Flecainide Lidocaina sistemica Mexiletina Propafenone	Interazione non studiata.  In caso di co-somministrazione con cobicistat, le concentrazioni di questi medicinali antiaritmici possono aumentare.	Durante la co-somministrazione di questi medicinali antiaritmici con Tybost è necessaria cautela e si raccomanda il monitoraggio clinico.

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con cobicistat 150 mg e atazanavir o darunavir</b>
Digossina (0,5 mg singola dose)/cobicistat (150 mg dosi multiple)	Le concentrazioni plasmatiche di digossina possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.  Digossina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41% C <sub>min</sub> : ND	Il picco di concentrazione di digossina aumenta in caso di co-somministrazione con Tybost. Inizialmente deve essere prescritta la dose più bassa di digossina. Le concentrazioni sieriche di digossina devono essere monitorate e utilizzate per la titolazione della dose di digossina in modo da ottenere gli effetti clinici auspicati.
<b>ANTIPERTENSIVI</b>		
Metoprololo Timololo	Interazione non studiata.  In caso di co-somministrazione con cobicistat, le concentrazioni dei betabloccanti possono aumentare.	In caso di co-somministrazione di questi beta-bloccanti con Tybost si raccomanda il monitoraggio clinico e può essere necessario ridurre la dose.
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Interazione non studiata.  In caso di co-somministrazione con cobicistat, le concentrazioni dei calcio-antagonisti possono aumentare.	In caso di co-somministrazione di questi medicinali con Tybost si raccomanda il monitoraggio clinico degli effetti terapeutici e degli eventi avversi.
<b>ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ENDOTELINA</b>		
Bosentan	Interazione non studiata.  La co-somministrazione di bosentan con cobicistat può ridurre le concentrazioni plasmatiche di cobicistat.	Le concentrazioni plasmatiche di atazanavir o darunavir possono diminuire in seguito alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di cobicistat, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza.  La co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
Dabigatran	Interazione non studiata.  La co-somministrazione con Tybost può aumentare le concentrazioni plasmatiche di dabigatran con effetti simili a quelli visti con altri forti inibitori della gp-P.	È controindicata la co-somministrazione di cobicistat con dabigatran.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interazione non studiata. La co-somministrazione con cobicistat può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei DOAC, con conseguente aumento del rischio di sanguinamento.	È sconsigliata la co-somministrazione di apixaban, rivaroxaban o edoxaban con Tybost.
Warfarin	Interazione non studiata.  In caso di co-somministrazione con cobicistat, le concentrazioni di warfarin possono essere modificate.	Durante la co-somministrazione con Tybost, si raccomanda il monitoraggio clinico del rapporto internazionale normalizzato (INR).

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

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

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

ND = non determinato

NC = non calcolato

DOAC = anticoagulante orale diretto

<sup>1</sup> Lo studio è stato condotto con tenofovir disoproxil fumarato

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

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

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

È stato evidenziato che il trattamento con cobicistat e atazanavir o darunavir durante la gravidanza determina una riduzione dell'esposizione ad atazanavir o darunavir, che può essere associata a un aumento del rischio di fallimento virologico e a un aumento del rischio di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a figlio. La terapia con cobicistat e atazanavir o darunavir non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che, durante la terapia con cobicistat e atazanavir o darunavir, risultano essere in stato di gravidanza devono passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Allattamento

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

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

### Fertilità

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse di atazanavir potenziato con cobicistat sono state in linea con il profilo di sicurezza di atazanavir potenziato con ritonavir. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente con atazanavir potenziato con cobicistat sono state associate a un aumento dei livelli di bilirubina (vedere Tabella 4).

#### Tabella delle reazioni avverse

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

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

**Tabella 4: Tabella riassuntiva delle reazioni avverse ad atazanavir potenziato con cobicistat sulla base delle esperienze di 144 settimane dello Studio di fase 3 GS-US-216-0114**

<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Comune:	iperglicemia, aumento dell'appetito
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	
Comune:	insonnia, sogni anomali
Non comune:	depressione, disturbo del sonno
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Comune:	cefalea, capogiro, sonnolenza, disgeusia
<i>Patologie dell'occhio:</i>	
Molto comune:	ittero oculare

<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	nausea
Comune:	vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, distensione addominale, flatulenza, bocca secca
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Molto comune:	ittero
Comune:	iperbilirubinemia
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune:	eruzione cutanea
Non comune:	prurito
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Non comune:	mialgia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	
Non comune:	nefrolitiasi, ematuria, proteinuria
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Comune:	stanchezza
Non comune:	piressia, astenia

### Descrizione di alcune reazioni avverse

#### *Compromissione renale*

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

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

#### *Effetti sul fegato*

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

### Popolazione pediatrica

La sicurezza di cobicistat è stata analizzata in uno Studio clinico in aperto (GS-US-216-0128) condotto su 21 pazienti pediatriche di età compresa tra 12 e meno di 18 anni con soppressione virologica infetti da HIV-1 trattati per 48 settimane con atazanavir ( $n = 14$ ) o darunavir ( $n = 7$ ) potenziato con cobicistat più due NRTI. In questo studio, il profilo di sicurezza di cobicistat è stato simile a quello riscontrato negli adulti.

## Altre popolazioni speciali

### *Pazienti con compromissione renale*

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

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

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

L'effetto di cobicistat sulla farmacocinetica di atazanavir è stato dimostrato nel sottostudio di farmacocinetica (n = 48) dello Studio di fase 3 GS-US-216-0114, nel quale pazienti infetti da HIV-1 hanno ricevuto atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg o atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg, entrambi in combinazione con combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato. I parametri farmacocinetici di atazanavir allo stato stazionario sono stati paragonabili in caso di potenziamento con cobicistat *versus* ritonavir (vedere Tabella 5).

**Tabella 5: Parametri farmacocinetici [media ± DS (%CV)] di atazanavir nel sottostudio di farmacocinetica dello Studio di fase 3 GS-US-216-0114**

Parametri farmacocinetici di atazanavir	Atazanavir + cobicistat <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> Più regime di base con combinazione a dose fissa di emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

L'effetto di potenziamento farmacocinetico di cobicistat su darunavir è stato determinato in uno Studio clinico di fase 1 GS-US-216-0115 in 31 soggetti sani ai quali è stato somministrato darunavir 800 mg in combinazione con cobicistat 150 mg o ritonavir 100 mg, sempre una volta al giorno, per 10 giorni. I parametri farmacocinetici di darunavir allo stato stazionario sono stati paragonabili in caso di potenziamento con cobicistat *versus* ritonavir (vedere Tabella 6).

**Tabella 6: Parametri farmacocinetici [media ± DS (%CV)] di darunavir 800 mg in co-somministrazione con cobicistat 150 mg o ritonavir 100 mg una volta al giorno**

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

#### Attività antivirale *in vitro*

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

#### Esperienza clinica

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

#### *In pazienti infetti da HIV-1 naïve al trattamento*

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

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

Le caratteristiche al basale e gli esiti del trattamento alla 48<sup>a</sup> e alla 144<sup>a</sup> settimana per lo Studio GS-US-216-0114 sono riportati, rispettivamente, nelle Tabelle 7 e 8.

**Tabella 7: Caratteristiche demografiche e della malattia al basale dei soggetti adulti infetti da HIV-1, naïve al trattamento antiretrovirale, nello Studio GS-US-216-0114**

	<b>Atazanavir + cobicistat<sup>a</sup> (n = 344)</b>	<b>Atazanavir + ritonavir<sup>a</sup> (n = 348)</b>
<b>Caratteristiche demografiche</b>		
Età mediana, anni (min-max)	36 (19-62)	37 (19-70)
<b>Sesso</b>		
Maschile	83,4%	82,5%
Femminile	16,6%	17,5%
<b>Etnia</b>		
Bianchi	57,6%	61,8%
Americani neri/africani	18,9%	18,1%
Asiatici	12,8%	10,6%
Altro	10,8%	9,5%
<b>Caratteristiche della malattia al basale</b>		
HIV-1 RNA plasmatico mediano al basale (intervallo) log <sub>10</sub> copie/mL	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Percentuale di soggetti con carica virale > 100.000 copie/mL	38,4%	41,1%
Conta mediana al basale delle cellule CD4+ (intervallo), cellule/mm <sup>3</sup>	348 (1-1,075)	341 (10-1,455)
Percentuale di soggetti con conta delle cellule CD4+ ≤ 200 cellule/mm <sup>3</sup>	17,4%	16,4%

<sup>a</sup> Più regime di base con combinazione a dose fissa di emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

**Tabella 8: Esito virologico del trattamento randomizzato nello Studio GS-US-216-0114 alla 48<sup>a</sup> e alla 144<sup>a</sup> settimana**

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

<sup>a</sup> Finestra di osservazione alla 48<sup>a</sup> settimana, tra i giorni 309 e 378 (inclusi).

<sup>b</sup> Finestra di osservazione alla 144<sup>a</sup> settimana, tra i giorni 967 e 1,050 (inclusi).

- <sup>c</sup> Include i soggetti con  $\geq 50$  copie/mL nella finestra della 48<sup>a</sup> o 144<sup>a</sup> settimana, i soggetti che hanno interrotto precocemente l'assunzione per mancanza di efficacia o perdita dell'efficacia, i soggetti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia e che al momento dell'interruzione presentavano un carico virale  $\geq 50$  copie/mL.
- <sup>d</sup> Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di eventi avversi (EA) o decesso in qualsiasi momento dal 1° giorno alla finestra di osservazione, se non sono stati ottenuti dati virologici sul trattamento nella finestra specificata.
- <sup>e</sup> Include i soggetti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi, decesso o mancanza di efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, assenti al follow-up.
- <sup>f</sup> Più regime di base con combinazione a dose fissa di emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

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

Le variazioni della conta di cellule CD4+ alla 48<sup>a</sup> e alla 144<sup>a</sup> settimana nello Studio GS-US-216-0114 sono riportate nella Tabella 9.

**Tabella 9: Variazioni della conta di cellule CD4+ alla 48<sup>a</sup> e alla 144<sup>a</sup> settimana nello Studio GS-US-216-0114**

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

<sup>a</sup> Più regime di base con combinazione a dose fissa di emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

<sup>b</sup> Assente = analisi scartata

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

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di cobicistat con atazanavir o darunavir sono state analizzate in uno Studio di fase 2/3, in aperto (GS-US-216-0128) condotto su 21 pazienti pediatrici virologicamente soppressi infetti da HIV-1 di età compresa tra 12 e meno di 18 anni con clearance della creatinina stimata  $\geq 90$  mL/min al basale. I pazienti hanno ricevuto cobicistat 150 mg una volta al giorno con atazanavir 300 mg una volta al giorno (n = 14) o darunavir 800 mg una volta al giorno (n = 7), ciascuno somministrato con un regime di base contenente due NRTI.

L'età media dei pazienti era di 14 anni (intervallo: 12-17); il 62% era di sesso maschile; il 38% era asiatico, il 33% era bianco e il 19% era nero. Al basale, 20/21 soggetti presentavano un livello di HIV-1 RNA plasmatico  $< 50$  copie/mL e 1 soggetto un HIV-1 RNA plasmatico pari a 50 copie/mL.

Nei pazienti trattati con cobicistat + atazanavir, la conta mediana al basale e la percentuale delle cellule CD4+ erano, rispettivamente, di 770 cellule/mm<sup>3</sup> (intervallo: 486-1.765) e del 33% (intervallo: 23-45%). Alla settimana 48, il 93% (13/14) dei pazienti ha mantenuto un livello di HIV-1 RNA < 50 copie/mL e la variazione mediana rispetto al basale della conta e della percentuale delle cellule CD4+ era, rispettivamente, di -60 cellule/mm<sup>3</sup> e del -0,3%. Nei pazienti trattati con cobicistat + darunavir, la conta mediana al basale e la percentuale delle cellule CD4+ erano, rispettivamente, di 1.117 cellule/mm<sup>3</sup> (intervallo: 658-2.416) e del 45% (intervallo: 28-56%). Alla settimana 48, l'86% (6/7) dei pazienti ha mantenuto un livello di HIV-1 RNA < 50 copie/mL (per 1 soggetto non vi erano dati disponibili) e la variazione mediana rispetto al basale della conta e della percentuale delle cellule CD4+ erano, rispettivamente, di -342 cellule/mm<sup>3</sup> e del -6%. Complessivamente, 3 di 21 pazienti sono risultati idonei per l'analisi della resistenza: 1 paziente non ha mostrato resistenza nella proteasi o nella trascrittasi inversa e per 2 pazienti non erano disponibili i dati a causa del fallimento del test.

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

In soggetti infetti da HIV-1, dopo somministrazione orale di cobicistat con il cibo, il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato 4 ore dopo la dose per cobicistat. La C<sub>max</sub>, AUC<sub>tau</sub>, e C<sub>trough</sub> media, allo stato stazionario (media ± DS), dopo dosi multiple di cobicistat in soggetti infetti da HIV-1 (n=68), sono state, rispettivamente, 1,2 ± 0,3 µg/mL, 10,9 ± 3,8 µg•h/mL e 0,07 ± 0,07 µg/mL.

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

### Linearità/Non linearità

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

### Anziani

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

### Sesso

Per cobicistat non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative al sesso.

### Etnia

Per cobicistat non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative all'etnia.

### Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e meno di 18 anni che hanno ricevuto cobicistat potenziato con atazanavir (n = 14) o darunavir (n = 7) nello Studio GS-US-216-0128, le esposizioni ad atazanavir e cobicistat ( $AUC_{tau}$ ,  $C_{max}$  e  $C_{trough}$ ) erano più elevate (24%-180) rispetto agli adulti; tuttavia, gli aumenti non sono stati considerati clinicamente significativi poiché i profili di sicurezza erano simili nei pazienti adulti e pediatrici. Il valore medio della  $C_{trough}$  di darunavir era inferiore (61%) nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti, ma non è stato considerato clinicamente significativo sulla base della relazione tra esposizione e risposta. La farmacocinetica di cobicistat nei soggetti pediatrici di età inferiore a 12 anni o di peso inferiore a 35 kg non è stata stabilita.

### Compromissione renale

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

### Compromissione epatica

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

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

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

Il principio attivo cobicistat persiste nell'ambiente.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Silicio diossido  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato  
Cellulosa microcristallina

#### Film di rivestimento

Lacca di alluminio giallo tramonto FCF (E110)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Polivinilalcol (parzialmente idrolizzato) (E1203)  
Talco (E553B)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

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

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

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

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

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

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

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

**ETICHETTATURA FLACONE E SCATOLA DI CARTONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tybost 150 mg compresse rivestite con film  
cobicistat

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di cobicistat.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

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

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

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

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Tybost [solo sull'imballaggio esterno]

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

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

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

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

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Tybost 150 mg compresse rivestite con film cobicistat

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

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

#### Contenuto di questo foglio:

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

#### 1. Cos'è Tybost e a cosa serve

Tybost contiene il principio attivo cobicistat.

Tybost è usato per il trattamento dell'infezione del virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1), il virus che causa la sindrome da immunodeficienza umana acquisita (AIDS). È usato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni infetti da HIV-1:

- con peso corporeo di almeno 35 kg (quando co-somministrato con atazanavir 300 mg) o
- con peso corporeo di almeno 40 kg (quando co-somministrato con darunavir 800 mg).

Tybost agisce come **potenziatore di atazanavir o darunavir** (entrambi inibitori della proteasi) per migliorare il loro effetto (vedere il paragrafo 3 di questo foglio).

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

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Tybost

##### Non prenda Tybost

- **Se è allergico a cobicistat** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio).
- **Se sta assumendo medicinali che contengono una delle seguenti sostanze:**
  - **alfuzosina**, utilizzata per trattare l'ipertrofia della ghiandola prostatica
  - **amiodarone, chinidina**, utilizzati per correggere i battiti cardiaci irregolari
  - **dabigatran**, un medicinale utilizzato per prevenire e trattare i coaguli di sangue
  - **carbamazepina, fenobarbital, fenitoina**, utilizzati per prevenire le convulsioni
  - **rifampicina**, utilizzata per prevenire e trattare la tubercolosi e altre infezioni
  - **diidroergotamina, ergometrina, ergotamina**, utilizzate per trattare l'emicrania

- **erba di San Giovanni** (*Hypericum perforatum*), un rimedio vegetale utilizzato contro la depressione e l'ansia
- **lovastatina, simvastatina**, utilizzate per abbassare il colesterolo nel sangue
- **pimozide, lurasidone**, utilizzati per trattare pensieri o sensazioni anomali
- **sildenafil**, utilizzato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare, una malattia dei polmoni che causa difficoltà di respirazione
- **midazolam** somministrato per via orale, **triazolam**, utilizzati per favorire il sonno e/o alleviare l'ansia

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

### Avvertenze e precauzioni

Mentre prende Tybost deve continuare a farsi seguire dal medico.

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

### Si rivolga al medico prima di prendere Tybost:

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

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

### Bambini e adolescenti

**Non dia questo medicinale a bambini** di età inferiore a 12 anni o di peso inferiore a 35 kg (o 40 kg), come indicato nel paragrafo 3 di questo foglio. L'uso di Tybost nei bambini di età inferiore a 12 anni o di peso inferiore a 35 kg non è ancora stato studiato.

### Altri medicinali e Tybost

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

### Alcuni medicinali non devono mai essere assunti con Tybost.

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

### **Medicinali utilizzati per il trattamento dell'infezione da HIV:**

Non deve assumere Tybost con altri medicinali contenenti:

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

Informi il medico se sta assumendo

- **un altro inibitore della proteasi**
- **efavirenz**
- **etravirina**
- **nevirapina**
- **maraviroc**

→ **Informi il medico** se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali contro l'HIV.

### **Medicinali di altro tipo:**

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

→ **Informi il medico** se sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali.

→ **Informi il medico se sta assumendo questi o altri medicinali.** Non interrompa il trattamento senza contattare il medico.

### **Gravidanza e allattamento**

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

- **Avverta immediatamente il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza.** Le donne in gravidanza non devono assumere Tybost con

atazanavir o darunavir. Le quantità di questi medicinali nel sangue possono diminuire durante la gravidanza e ciò può impedire ai medicinali di funzionare correttamente.

- **Non allatti durante il trattamento con Tybost.** Non è noto se il principio attivo di questo medicinale sia escreto nel latte umano materno. Se è una donna infetta da HIV le si raccomanda di non allattare, per evitare di trasmettere al neonato il virus HIV attraverso il latte.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

### **Tybost contiene lacca di alluminio giallo tramonto FCF (E110)**

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

## **3. Come prendere Tybost**

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

### **Dose raccomandata per gli adulti:**

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

### **Dose raccomandata per gli adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni:**

- **Una compressa al giorno per bocca, con il cibo.** Non masticare, spezzare o frantumare la compressa.
- Quando prendono Tybost con **atazanavir (300 mg)**, gli adolescenti **devono pesare almeno 35 kg.**
- Quando prendono Tybost con **darunavir (800 mg)**, gli adolescenti **devono pesare almeno 40 kg.**

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

### **Se prende più Tybost di quanto deve**

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

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

## Se dimentica di prendere Tybost

È importante che non si dimentichi alcuna dose di Tybost.

Se dimentica una dose e se ne accorge:

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

## Non interrompa il trattamento con Tybost

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

**Tenga sempre un quantitativo sufficiente di Tybost, in modo da non rimanere senza.** Quando le sue scorte di Tybost cominciano a scarseggiare, ne chiedi altre al medico o al farmacista.

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

## 4. Possibili effetti indesiderati

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

### Effetti indesiderati molto comuni

*(possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)*

- (sensazione di star male) nausea
- colorazione gialla della pelle e/o degli occhi (*ittero*)

### Effetti indesiderati comuni

*(possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)*

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

### Effetti indesiderati non comuni

*(possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)*

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

- disturbo del sonno

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

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

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

## **5. Come conservare Tybost**

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Tybost**

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

### **Gli altri componenti sono**

#### *Nucleo della compressa*

Croscarmellosa sodica, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silicio diossido.

#### *Film di rivestimento*

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

### **Descrizione dell'aspetto di Tybost e contenuto della confezione**

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

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

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

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**Produttore**

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

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

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

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI  
DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per cobicistat, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Durante il periodo di questo rapporto, è stato pubblicato un articolo di *Momper et al*, Farmacocinetica di atazanavir potenziato con cobicistat durante la gravidanza e dopo il parto (*Pharmacokinetics of Atazanavir Boosted with Cobicistat During Pregnancy and Postpartum*, IDSA 2019) {Momper 2019}, che descrive i risultati dello studio IMPAACT P1026s. In questo studio, i dati di farmacocinetica riportati mostravano esposizioni più basse a cobicistat (COBI) e atazanavir (ATV) quando cobicistat (COBI) era utilizzato come agente potenziatore insieme ad atazanavir durante la gravidanza, specialmente nel secondo e terzo trimestre, rispetto a dopo il parto. Questo risultato era coerente con gli studi precedenti, che mostravano esposizioni più basse a elvitegravir (EVG) e darunavir (DRV) dopo il loro utilizzo con cobicistat come agente potenziatore durante la gravidanza {Best 2017, Momper 2018}.

Il CCDS di cobicistat era stato precedentemente aggiornato per includere la precisazione che esposizioni inferiori a cobicistat erano state riportate durante la gravidanza e che era necessario un attento monitoraggio della carica virale nelle donne in gravidanza (riportato in un precedente PSUR su cobicistat [27 agosto 2017 - 26 agosto 2018]). Di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una proposta di aggiornare il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di cobicistat, che era stato approvato con piccole modifiche.

Questa proposta di aggiornamento delle informazioni sul prodotto di Tybost è coerente con l'aggiornamento precedentemente approvato sulla gravidanza relativamente all'uso di darunavir e cobicistat durante la gravidanza (procedura EMEA/H/C/002572/WS1401/0044), e con l'aggiornamento recentemente approvato sulla gravidanza delle informazioni di prodotto su EVOTAZ (atazanavir/cobicistat) (procedura EMEA/H/C/003904/II/0030).

Pertanto, e come proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo dei medicinali contenenti cobicistat sono stati aggiornati per aggiungere l'avvertenza di non iniziare a utilizzare atazanavir/cobicistat durante la gravidanza e di passare a un regime alternativo per le donne che rimangono incinta durante la terapia con atazanavir/cobicistat. Di conseguenza, l'attuale raccomandazione che cobicistat e atazanavir devono essere utilizzati in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto e la madre, deve essere eliminata.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

### **Motivazioni per la variazione dei termini dell' autorizzazione(i) all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche per cobicistat, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale(i) contenente cobicistat è invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell' autorizzazione(i) all'immissione in commercio.