

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tybost 150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de cobicistat.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 59 microgramos de laca de aluminio amarillo anaranjado FCF (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película, anaranjado, redondo, biconvexo, de 10,3 mm de diámetro, marcado en una de las caras con “GSI” y liso en la otra cara del comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tybost está indicado como potenciador farmacocinético de atazanavir 300 mg una vez al día o de darunavir 800 mg una vez al día como parte del tratamiento antirretroviral combinado en los adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) y en adolescentes de 12 años o mayores:

- que pesen al menos 35 kg y que reciban tratamiento concomitante con atazanavir; o
- que pesen al menos 40 kg y que reciban tratamiento concomitante con darunavir.

Ver las secciones 4.2, 4.4, 5.1 y 5.2.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

Tybost se emplea en combinación con atazanavir o darunavir, por tanto se debe consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de atazanavir o de darunavir.

Tybost se debe tomar por vía oral, una vez al día, con alimentos.

En las tablas 1 y 2 se presentan las dosis de Tybost y del inhibidor de la proteasa, atazanavir o darunavir, administrado de forma concomitante.

Tabla 1: Pautas de dosificación en adultos

Dosis de Tybost	Dosis del inhibidor de la proteasa del VIH-1
150 mg una vez al día	Atazanavir, 300 mg una vez al día
	Darunavir, 800 mg una vez al día

Tabla 2: Pautas de dosificación en adolescentes de 12 años o mayores que pesen ≥ 35 kg

Peso corporal (kg)	Dosis de Tybost	Dosis del inhibidor de la proteasa del VIH-1
≥ 40	150 mg una vez al día	Atazanavir, 300 mg una vez al día
		Darunavir, 800 mg una vez al día
35 a < 40	150 mg una vez al día	Atazanavir, 300 mg una vez al día

Si el paciente omite una dosis de Tybost en el plazo de 12 horas desde la hora habitual de administración, debe tomar Tybost lo antes posible con alimentos y continuar su pauta habitual de administración en combinación con atazanavir o darunavir. Si un paciente omite una dosis de Tybost durante más de 12 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay datos disponibles a partir de los cuales se pueda hacer una recomendación de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de cobicistat en los pacientes con insuficiencia renal, incluidos los que padecen una insuficiencia renal grave. No se ha estudiado cobicistat en los pacientes que reciben diálisis; por lo tanto, no se puede dar ninguna recomendación para estos pacientes.

Se ha demostrado que cobicistat disminuye el aclaramiento estimado de creatinina a causa de la inhibición de la secreción tubular. En los pacientes que tengan un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min, no se debe comenzar el tratamiento con cobicistat si algún medicamento administrado de forma concomitante (p. ej. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil o adefovir) requiere ajuste de la dosis en función del aclaramiento de creatinina. Ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de cobicistat en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado cobicistat en los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por tanto, no se recomienda el uso de Tybost en estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cobicistat administrado de forma concomitante con atazanavir en niños de entre 0 y menos de 12 años, o que pesen menos de 35 kg. No se ha establecido la seguridad y eficacia de cobicistat administrado de forma concomitante con darunavir en niños de entre 0 y menos de 12 años, o que pesen menos de 40 kg. No se dispone de datos.

Embarazo

El tratamiento con cobicistat y atazanavir o darunavir durante el embarazo produce una menor exposición a atazanavir o darunavir. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con cobicistat y atazanavir o darunavir durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con cobicistat y atazanavir o darunavir se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa (ver las secciones 4.4 y 4.6). Se puede considerar como pauta de tratamiento alternativa darunavir/ritonavir.

Forma de administración

Tybost se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos (ver sección 5.2). El comprimido recubierto con película no se debe masticar ni machacar.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicada la administración concomitante con medicamentos que son altamente dependientes de CYP3A para el aclaramiento y para los que concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales. Por lo tanto, Tybost no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes (ver las secciones 4.4 y 4.5):

- antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina
- antiarrítmicos: amiodarona, quinidina
- derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina
- inhibidores de la HMG-CoA reductasa: lovastatina, simvastatina
- neurolépticos/antipsicóticos: pimozida, lurasidona
- inhibidores de la PDE-5: sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
- sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam

Está contraindicada la administración concomitante con medicamentos que son inductores potentes de CYP3A debido a la potencial pérdida del efecto terapéutico. Por lo tanto, Tybost no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes (ver las secciones 4.4 y 4.5):

- antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- antimicobacterianos: rifampicina
- medicamentos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

La administración concomitante con dabigatrán etexilato, un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), está contraindicada (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Administración concomitante con otros medicamentos

Cobicistat es un potente inhibidor del mecanismo basado en CYP3A y es un sustrato del CYP3A.

Cuando se administran de forma concomitante con cobicistat, se observa un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por el CYP3A (entre ellos atazanavir y darunavir). Las concentraciones plasmáticas más altas de medicamentos administrados de forma concomitante pueden provocar un aumento o una prolongación de los efectos terapéuticos o de las reacciones adversas. En el caso de los medicamentos metabolizados por el CYP3A, estas concentraciones plasmáticas más altas podrían provocar reacciones adversas graves y/o, potencialmente mortales (ver sección 4.3).

La administración concomitante de cobicistat con medicamentos inductores del CYP3A está contraindicada o no se recomienda (ver las secciones 4.3 y 4.5) porque la disminución de las concentraciones plasmáticas de cobicistat podría provocar niveles plasmáticos insuficientes para lograr una potenciación de los medicamentos atazanavir o darunavir.

La administración concomitante de cobicistat con medicamentos inhibidores del CYP3A puede reducir el aclaramiento de cobicistat, ocasionando un aumento de las concentraciones plasmáticas de cobicistat (ver sección 4.5).

Cobicistat es un inhibidor débil del CYP2D6 y se metaboliza, en menor grado, a través del CYP2D6. La administración concomitante con cobicistat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por el CYP2D6 (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Cobicistat inhibe los transportadores: P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3. La administración concomitante de cobicistat en los pacientes que reciben medicamentos que son sustratos de estos transportadores puede provocar un aumento de la concentración plasmática de los medicamentos administrados de forma concomitante (ver sección 4.5).

A diferencia de ritonavir, cobicistat no es un inductor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. Si se cambia de farmacopotenciador de ritonavir a cobicistat, hay que tener precaución durante las dos primeras semanas de tratamiento con cobicistat, en particular si las dosis de cualquier medicamento administrado de forma concomitante se han titulado o ajustado durante el uso de ritonavir como farmacopotenciador (ver sección 4.5).

Requisitos de anticoncepción

Las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol disminuyen tras la administración concomitante de drospirenona/etinilestradiol con darunavir/cobicistat. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos o adicionales cuando se usen anticonceptivos que contengan estrógenos de forma concomitante con darunavir/cobicistat.

Las concentraciones plasmáticas de drospirenona aumentan tras la administración de drospirenona/etinilestradiol con atazanavir/cobicistat o con darunavir/cobicistat. En caso de uso concomitante de drospirenona/etinilestradiol con atazanavir/cobicistat o con darunavir/cobicistat, se recomienda realizar una monitorización clínica debido al potencial de hiperpotasemia.

No se dispone de datos para dar recomendaciones respecto al uso de atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat con otros anticonceptivos orales. Se debe sopesar el uso de otros métodos anticonceptivos (ver sección 4.5).

Administración concomitante de Tybost y medicamentos antirretrovirales

Tybost se debe coadministrar con atazanavir 300 mg una vez al día o con darunavir 800 mg una vez al día (ver sección 4.2). No se ha establecido la seguridad y eficacia en cuanto al uso de cobicistat con atazanavir o darunavir cuando se utilizan en cualquier otra pauta de dosificación. Existen datos disponibles, obtenidos de ensayos controlados aleatorizados, de la eficacia antiviral de atazanavir reforzado con cobicistat, pero no de darunavir reforzado con cobicistat (ver las secciones 5.1 y 5.2).

No se debe utilizar Tybost como potenciador farmacocinético de ningún otro inhibidor de la proteasa del VIH-1 ni de ningún otro medicamento antirretroviral que precise refuerzo, dado que no se han establecido las recomendaciones de dosificación en cuanto a dicha administración concomitante, y pueden provocar una concentración plasmática insuficiente del medicamento o medicamentos antirretrovirales, lo que se traduce en la pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencia (ver sección 4.2).

No se debe utilizar cobicistat administrado de forma concomitante con atazanavir o darunavir, en combinación con otro fármaco antirretroviral que precise farmacopotenciación mediante administración concomitante de un inhibidor del CYP3A4 para alcanzar las concentraciones plasmáticas terapéuticas deseadas (es decir, otro inhibidor de la proteasa). No se han establecido las recomendaciones de dosificación en cuanto a dichas combinaciones, y la administración concomitante puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de atazanavir, darunavir y/o de los otros fármacos antirretrovirales que precisan farmacopotenciación, lo que se traduce en la pérdida de actividad antiviral y la aparición de resistencia.

No se debe utilizar Tybost en combinación con otros medicamentos que contienen cobicistat o con ritonavir, a causa de los efectos similares de cobicistat y ritonavir sobre el CYP3A.

Efectos sobre el aclaramiento estimado de creatinina

Se ha demostrado que cobicistat disminuye el aclaramiento estimado de creatinina a causa de la inhibición de la secreción tubular. Se debe tener en cuenta este efecto sobre la creatinina sérica, que se

traduce en una reducción del aclaramiento estimado de creatinina, al administrar cobicistat a pacientes en quienes se utiliza el aclaramiento estimado de creatinina para orientar aspectos de su tratamiento clínico, entre ellos el ajuste de las dosis de los medicamentos administrados de forma concomitante.

En los pacientes que tengan un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min, no se debe comenzar el tratamiento con Tybost si uno o más fármacos administrados de forma concomitante requieren ajuste de la dosis en función del aclaramiento de creatinina (p. ej. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxilo o adefovir). Ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2.

Los datos actuales no son adecuados para determinar si la administración concomitante de tenofovir disoproxilo y cobicistat se asocia a un riesgo mayor de reacciones adversas renales en comparación con pautas que incluyen tenofovir disoproxilo sin cobicistat.

Enfermedad hepática

No se ha estudiado cobicistat en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por tanto, no se recomienda el uso de Tybost en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Embarazo

Se ha demostrado que el tratamiento con cobicistat y atazanavir o darunavir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo produce menores exposiciones a atazanavir o darunavir en comparación con el posparto. Los niveles de cobicistat disminuyen y puede que no proporcionen una potenciación suficiente. La reducción sustancial de la exposición a atazanavir o darunavir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión de la infección por el VIH de la madre al hijo. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con cobicistat y atazanavir o darunavir durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con cobicistat y atazanavir o darunavir se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa (ver las secciones 4.2 y 4.6). Se puede considerar como pauta de tratamiento alternativa darunavir administrado con ritonavir a dosis bajas.

Excipientes

Tybost contiene el colorante azo, amarillo anaranjado FCF (E110), que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cobicistat es un potente inhibidor del mecanismo basado en CYP3A y es un sustrato del CYP3A. Cuando se administran de forma concomitante con cobicistat, se observa un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por el CYP3A (incluyendo atazanavir y darunavir).

Cobicistat es un inhibidor débil del CYP2D6 y se metaboliza, en menor grado, a través del CYP2D6. La administración concomitante con cobicistat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por el CYP2D6 (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Cobicistat inhibe los transportadores P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3. La administración concomitante de Tybost con medicamentos que son sustratos de estos transportadores puede provocar un aumento de la concentración plasmática de los medicamentos administrados de forma concomitante (ver sección 4.4).

No se prevé que cobicistat inhiba a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19.

No se prevé que cobicistat induzca a CYP3A4, o P-gp (MDR1).

A diferencia de ritonavir, cobicistat no es un inductor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. Si se cambia de farmacopotenciador de ritonavir a cobicistat, hay que tener

precaución durante las dos primeras semanas de tratamiento con Tybost, en particular si las dosis de cualquier medicamento administrado de forma concomitante se han titulado o ajustado durante el uso de ritonavir como farmacopotenciador (ver sección 4.4).

Uso concomitante contraindicado

Se aprecia que los medicamentos que sufren un metabolismo extenso por el CYP3A y que tienen un elevado metabolismo de primer paso son sensibles a aumentos grandes de la exposición, al administrarse de forma concomitante con cobicistat. Está contraindicada la administración concomitante de cobicistat con medicamentos como la dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina, midazolam administrado por vía oral, triazolam, amiodarona, quinidina, pimozida, lurasidona, alfuzosina, simvastatina, lovastatina y sildenafil, que dependen en gran medida del CYP3A para su aclaramiento y cuyas concentraciones plasmáticas altas se asocian a reacciones adversas graves o potencialmente mortales (ver sección 4.3).

La administración concomitante de cobicistat con medicamentos que son inductores potentes del CYP3A (como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de cobicistat y, en consecuencia, una disminución de las concentraciones de atazanavir o darunavir reforzados, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la posible aparición de resistencias (ver sección 4.3).

Uso concomitante no recomendado

La administración concomitante de cobicistat con medicamentos que son inductores moderados o débiles del CYP3A puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de cobicistat y, en consecuencia, una disminución de las concentraciones de atazanavir o darunavir reforzados, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la posible aparición de resistencias. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, etravirina, efavirenz, nevirapina y bosentán (ver tabla 3).

La administración concomitante de cobicistat con medicamentos inhibidores del CYP3A puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de cobicistat. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, itraconazol, ketoconazol y voriconazol (ver tabla 3).

No se debe utilizar cobicistat administrado de forma concomitante con atazanavir o darunavir, en combinación con otro fármaco antirretroviral que precise farmacopotenciación mediante administración concomitante de un inhibidor del CYP3A4 para alcanzar las concentraciones plasmáticas terapéuticas deseadas (es decir, otro inhibidor de la proteasa). No se han establecido las recomendaciones de dosificación en cuanto a dichas combinaciones, y la administración concomitante puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de atazanavir, darunavir y/o de los otros fármacos antirretrovirales que precisan farmacopotenciación, lo que se traduce en la pérdida de actividad antiviral y la aparición de resistencia.

Otras interacciones

Las interacciones entre cobicistat y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran a continuación en la tabla 3 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Estas interacciones se basan en estudios de interacción medicamentosa o de interacciones previstas, a causa de la magnitud esperada de la interacción, y el potencial de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales o de pérdida de eficacia.

Para más interacciones medicamentosas con atazanavir o darunavir, al usar Tybost, se deben consultar las correspondientes Fichas Técnicas o Resúmenes de las Características de aquellos productos.

Tabla 3: Interacciones entre cobicistat y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con cobicistat 150 mg y atazanavir o darunavir
ANTIRRETROVIRALES		
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)		
Tenofovir disoproxilo ¹	Se prevé que la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con cobicistat aumente la concentración plasmática de tenofovir. Tenofovir: AUC: ↑ 23% C _{máx} : ↑ 55%	Este aumento no se considera clínicamente relevante y no precisa un ajuste de la dosis de tenofovir disoproxilo.
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)		
Efavirenz (dosis única de 600 mg)	Se prevé que la administración concomitante de efavirenz y cobicistat disminuya las concentraciones plasmáticas de cobicistat. Efavirenz: AUC: ↔ C _{máx} : ↓ 13% C _{mín} : ND	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir o darunavir pueden disminuir a consecuencia de una disminución de las concentraciones plasmáticas de cobicistat, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
Etravirina	Interacción no estudiada. Se prevé que la administración concomitante de etravirina y cobicistat disminuya las concentraciones plasmáticas de cobicistat.	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir o darunavir pueden disminuir a consecuencia de una disminución de las concentraciones plasmáticas de cobicistat, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
Nevirapina	Interacción no estudiada. Se prevé que la administración concomitante de nevirapina y cobicistat disminuya las concentraciones plasmáticas de cobicistat. Las concentraciones plasmáticas de nevirapina pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir o darunavir pueden disminuir a consecuencia de una disminución de las concentraciones plasmáticas de cobicistat, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
Rilpivirina	Interacción no estudiada. Se prevé que la administración concomitante de rilpivirina y cobicistat aumente la concentración plasmática de rilpivirina. No se prevé que rilpivirina afecte a la concentración plasmática de cobicistat.	No se requiere un ajuste de la dosis de rilpivirina al usar atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat de forma concomitante con rilpivirina.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con cobicistat 150 mg y atazanavir o darunavir
Antagonistas del CCR5		
Maraviroc	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Maraviroc es un sustrato del CYP3A y su concentración plasmática aumenta al administrarse de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A.</p>	<p>Cuando se administre de forma concomitante maraviroc y Tybost, los pacientes deben recibir 150 mg de maraviroc, dos veces al día. Para más detalles, consulte la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de maraviroc.</p>
ANTIINFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Las concentraciones de ketoconazol y/o cobicistat pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	<p>Cuando se administre ketoconazol con Tybost, la dosis diaria máxima de ketoconazol no debe superar los 200 mg por día.</p> <p>Es preciso tomar precauciones y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante.</p>
Itraconazol Voriconazol Posaconazol Fluconazol	<p>Las concentraciones de itraconazol, fluconazol y posaconazol pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p> <p>Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	<p>Se recomienda una monitorización clínica durante la administración concomitante con Tybost.</p> <p>Cuando se administre con cobicistat, la dosis diaria máxima de itraconazol no debe superar los 200 mg por día.</p> <p>No se debe utilizar voriconazol a menos que se considere que el posible beneficio supera los riesgos que se asocian al efecto impredecible sobre las concentraciones plasmáticas.</p>
Antimicobacterianos		
Rifabutina (150 mg en días alternos)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>La administración concomitante de rifabutina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↓ 66%</p> <p>Rifabutina: AUC: ↔ C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↔</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina: AUC: ↑ 525% C_{máx}: ↑ 384% C_{mín}: ↑ 394%</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de cobicistat con rifabutina. Si la combinación es necesaria, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg 3 veces por semana en días establecidos (por ejemplo, lunes-miércoles-viernes). Es preciso incrementar la monitorización de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, incluyendo neutropenia y uveítis, debido al aumento previsto de la exposición a desacetil-rifabutina. No se ha estudiado una disminución ulterior de la dosis de rifabutina. Se debe tener en cuenta que es posible que una dosis de 150 mg dos veces por semana no proporcione una exposición óptima a rifabutina, con el consiguiente riesgo de resistencia a rifabutina y el fracaso del tratamiento.</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con cobicistat 150 mg y atazanavir o darunavir
Antibióticos macrólidos		
Claritromicina	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Las concentraciones de claritromicina pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	<p>Las concentraciones de claritromicina pueden estar aumentadas por la administración concomitante de cobicistat. Para la administración concomitante con atazanavir/cobicistat, se debe sopesar el uso de otros antibióticos. Para las recomendaciones de dosificación, consulte la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de atazanavir. Al administrar de forma concomitante claritromicina con darunavir/cobicistat, consulte las recomendaciones de dosificación en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de darunavir.</p>
ANTINEOPLÁSICOS		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	<p>Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Tybost, lo que se traduce en la posibilidad de aumento de reacciones adversas asociadas generalmente a estos medicamentos antitumorales.</p>
GLUCOCORTICOIDES		
Todos los corticosteroides excepto los de uso cutáneo		
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluidos betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat, dando como resultado una reducción de las concentraciones séricas de cortisol.</p>	<p>El uso concomitante de cobicistat y corticosteroides que se metabolizan por CYP3A (p. ej., propionato de fluticasona u otros corticosteroides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos de los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal.</p> <p>No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona para uso intranasal o por inhalación, particularmente para un uso a largo plazo.</p>
ANTIDIABÉTICOS ORALES		
Metformina	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Cobicistat es un inhibidor reversible de MATE1 y las concentraciones de metformina pueden aumentar cuando se administra de forma concomitante con cobicistat.</p>	<p>En los pacientes que reciben tratamiento con Tybost se recomienda realizar una cuidadosa monitorización del paciente y ajustar la dosis de metformina.</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con cobicistat 150 mg y atazanavir o darunavir
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona	Metadona: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↔	No se requiere un ajuste de la dosis de metadona.
Buprenorfina/Naloxona	Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↑ 66% Naloxona: AUC: ↓ 28% C _{máx} : ↓ 28%	No se requiere un ajuste de la dosis de cobicistat.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Drospirenona/etinilestradiol (3 mg/0,02 mg dosis única)/ Darunavir (800 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Drospirenona: AUC: ↑ 58 % C _{máx} : ↔ C _{mín} : NC Etinilestradiol: AUC: ↓ 30 % C _{máx} : ↔ C _{mín} : NC	Las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol disminuyen tras la administración concomitante de drospirenona/etinilestradiol con darunavir/cobicistat. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos o adicionales cuando se usen anticonceptivos que contienen estrógenos de forma concomitante con darunavir/cobicistat. Las concentraciones plasmáticas de drospirenona aumentan tras la administración concomitante de drospirenona/etinilestradiol con darunavir/cobicistat. En caso de uso concomitante de drospirenona/etinilestradiol con darunavir/cobicistat, se recomienda realizar una monitorización clínica debido al potencial de hiperpotasemia.
Drospirenona/etinilestradiol (3 mg/0,02 mg dosis única)/Atazanavir (300 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Drospirenona: AUC: ↑ 130 % C _{máx} : ↔ C _{mín} : NC Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{mín} : NC	Las concentraciones plasmáticas de drospirenona aumentan tras la administración concomitante de drospirenona/etinilestradiol con atazanavir/cobicistat. En caso de uso concomitante de drospirenona/etinilestradiol con atazanavir/cobicistat, se recomienda realizar una monitorización clínica debido al potencial de hiperpotasemia.
Norgestimato/Etinilestradiol	Interacción no estudiada. Las concentraciones de norgestimato pueden afectarse al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	No se dispone de datos para dar recomendaciones respecto al uso de darunavir/cobicistat o atazanavir/cobicistat con otros anticonceptivos orales que no sean drospirenona/etinilestradiol. Se debe considerar el uso de otros métodos anticonceptivos.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con cobicistat 150 mg y atazanavir o darunavir
ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Lidocaína sistémica Mexiletina Propafenona	Interacción no estudiada. Las concentraciones de estos medicamentos antiarrítmicos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Es preciso tomar precauciones y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante de estos medicamentos antiarrítmicos y Tybost.
Digoxina (dosis única de 0,5 mg)/Cobicistat (dosis múltiples de 150 mg)	Las concentraciones plasmáticas de digoxina pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat. Digoxina: AUC: ↔ C _{máx} : ↑ 41% C _{mín} : ND	La concentración máxima de digoxina aumenta al administrarse de forma concomitante con Tybost. Inicialmente, debe recetarse la dosis más baja de digoxina. Deben monitorizarse las concentraciones séricas de digoxina y se deben usar para el ajuste de la dosis de digoxina para obtener los efectos clínicos deseados.
ANTIHIPERTENSIVOS		
Metoprolol Timolol	Interacción no estudiada. Las concentraciones de los betabloqueantes pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización clínica y puede ser necesario reducir la dosis cuando estos betabloqueantes se administren de forma concomitante con Tybost.
Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	Interacción no estudiada. Las concentraciones de los antagonistas de los canales del calcio pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización clínica de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con Tybost.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentán	Interacción no estudiada. La administración concomitante de bosentán y cobicistat puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de cobicistat.	Las concentraciones plasmáticas de atazanavir o darunavir pueden disminuir a consecuencia de una disminución de las concentraciones plasmáticas de cobicistat, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
ANTICOAGULANTES		
Dabigatrán	Interacción no estudiada. La administración concomitante con Tybost puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dabigatrán con efectos similares a los observados con otros inhibidores potentes de la P-gp	La administración concomitante de cobicistat con dabigatrán está contraindicada.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con cobicistat 150 mg y atazanavir o darunavir
Apixabán Rivaroxabán Edoxabán	Interacción no estudiada. La administración concomitante con cobicistat puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de los ACOD, que puede provocar un mayor riesgo de hemorragia	No se recomienda la administración concomitante de apixabán, rivaroxabán o edoxabán con Tybost..
Warfarina	Interacción no estudiada. Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas por la administración concomitante con cobicistat.	Se recomienda monitorizar el cociente internacional normalizado (<i>international normalised ratio</i> , INR) durante la administración concomitante con Tybost.
ANTIÉPILEPTICOS		
Carbamazepina (200 mg dos veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	La administración concomitante de carbamazepina, un potente inductor del CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat. Cobicistat: AUC: ↓ 84% C _{máx} : ↓ 72% C _{mín} : ↓ 90% Carbamazepina: AUC: ↑ 43% C _{máx} : ↑ 40% C _{mín} : ↑ 51% 10,11-epóxido de carbamazepina: AUC: ↓ 35% C _{máx} : ↓ 27% C _{mín} : ↓ 41%	La carbamazepina, un potente inductor del CYP3A, reduce las concentraciones plasmáticas de cobicistat y las de atazanavir o darunavir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. La administración concomitante de cobicistat con carbamazepina está contraindicada (ver sección 4.3).
AGONISTAS BETA INHALADOS		
Salmeterol	Interacción no estudiada. La administración concomitante de salmeterol con cobicistat puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de salmeterol.	El aumento de las concentraciones plasmáticas de salmeterol se asocia a la potencial aparición de reacciones graves y/o potencialmente mortales. No se recomienda la administración concomitante de salmeterol con Tybost (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con cobicistat 150 mg y atazanavir o darunavir
INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA		
Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Se prevé que las concentraciones plasmáticas de pitavastatina, fluvastatina o pravastatina aumenten al administrarse de forma concomitante con atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat. Se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante cobicistat con pitavastatina. Para más información sobre el uso en combinación con estos medicamentos, se debe consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de atazanavir o de darunavir.
Rosuvastatina (10 mg dosis única)/Atazanavir (300 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 242 % C _{máx} : ↑ 958 % C _{mín} : NC Cobicistat: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↔	Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentan cuando se administra de forma concomitante con atazanavir/cobicistat. En caso de que la administración concomitante sea necesaria, no se excederá la dosis diaria de 10 mg de rosuvastatina y se recomienda realizar una monitorización clínica por seguridad (p. ej.: miopatía).
Rosuvastatin (10 mg dosis única)/Darunavir (800 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 93 % C _{máx} : ↑ 277 % C _{mín} : NC Cobicistat: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↔	Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentan cuando se administra de forma concomitante con darunavir/cobicistat. Se recomienda comenzar con la menor dosis posible de rosuvastatina y realizar un ajuste de la dosis en función de la respuesta clínica, junto con la monitorización por seguridad (p. ej.: miopatía).
Atorvastatina (10 mg dosis única)/Atazanavir (300 mg)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Atorvastatina: AUC: ↑ 822 % C _{máx} : ↑ 1785 % C _{mín} : NC Cobicistat: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↔	Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentan cuando se administra de forma concomitante con atazanavir/cobicistat. No se recomienda la administración concomitante.
Atorvastatina (10 mg dosis única)/Darunavir (800 mg)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Atorvastatina: AUC: ↑ 290 % C _{máx} : ↑ 319 % C _{mín} : NC Cobicistat: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↔	Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentan cuando se administra de forma concomitante con darunavir/cobicistat. En caso de que la administración concomitante sea necesaria, se recomienda comenzar con una dosis de atorvastatina de 10 mg y realizar un ajuste de la dosis en función de la respuesta clínica, junto con la monitorización por seguridad (p. ej.: miopatía).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con cobicistat 150 mg y atazanavir o darunavir
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafilo Vardenafilo	Interacción no estudiada. Los inhibidores de la PDE-5 se metabolizan principalmente a través de CYP3A. La administración concomitante con cobicistat puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de sildenafil, tadalafilo y vardenafilo, que pueden provocar reacciones adversas asociadas a los inhibidores de la PDE-5.	La administración concomitante de Tybost con sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada (ver sección 4.3). Se debe tener precaución, incluyendo una consideración de reducir la dosis, cuando se administre de forma concomitante Tybost con tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Para el tratamiento de la disfunción eréctil, cuando se administren de forma concomitante con Tybost, se recomiendan dosis únicas no mayores de 25 mg en 48 horas para sildenafil, de 2,5 mg en 72 horas para vardenafilo o de 10 mg en 72 horas para tadalafilo.
ANTIDEPRESIVOS		
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)		
Trazodona	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la trazodona pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Puede ser necesario ajustar la dosis de la mayoría de medicamentos de tipo ISRS, al administrarse de forma concomitante con Tybost.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	Interacción no estudiada. Las concentraciones de estos inmunosupresores pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Se recomienda realizar una monitorización terapéutica durante la administración concomitante con Tybost.
NEUROLÉPTICOS		
Perfenazina Risperidona Tioridazina	Interacción no estudiada. La administración concomitante de neurolépticos con cobicistat puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de neurolépticos.	En el caso de estos neurolépticos, se puede sopesar la disminución de la dosis de neuroléptico con la administración concomitante con Tybost.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Interacción no estudiada. Las concentraciones de estos sedantes/hipnóticos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	En el caso de estos sedantes/hipnóticos, puede ser necesario disminuir la dosis y se recomienda realizar una monitorización de las concentraciones.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con cobicistat 150 mg y atazanavir o darunavir
ANTIGOTOSOS		
Colchicina	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de colchicina pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Puede ser necesario reducir las dosis de colchicina. Cobicistat no se debe administrar de forma concomitante con colchicina en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

ND = no determinado

NC = no calculado

ACOD = anticoagulante oral directo

¹ El estudio se llevó a cabo con tenofovir disoproxilo fumarato

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos clínicos o estos son limitados relativos al uso de cobicistat en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de cobicistat en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se ha demostrado que el tratamiento con cobicistat y atazanavir o darunavir durante el embarazo produce una menor exposición a atazanavir o darunavir, lo que se puede asociar a un aumento del riesgo de fracaso virológico y a un aumento del riesgo de transmisión de la infección por el VIH de la madre al hijo. No se debe iniciar el tratamiento con cobicistat y atazanavir o darunavir durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con cobicistat y atazanavir o darunavir se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Lactancia

Se desconoce si cobicistat/metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que cobicistat/metabolitos se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por tanto, Tybost no se debe utilizar durante la lactancia.

A fin de evitar la transmisión del VIH al niño, se recomienda que la madre infectada por el VIH no dé lactancia materna a sus hijos en ninguna circunstancia.

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de cobicistat sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de cobicistat sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tybost sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se debe informar a los pacientes de que se han descrito mareos durante el tratamiento con pautas que contienen cobicistat.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas correspondientes a atazanavir reforzado con cobicistat fueron compatibles con el perfil de seguridad de atazanavir reforzado con ritonavir. Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia con atazanavir reforzado con cobicistat se asociaron a un aumento de las concentraciones de bilirrubina (ver la tabla 4).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de cobicistat se basa en los datos de 144 semanas de un estudio clínico (GS-US-216-0114) de fase 3, aleatorizado, controlado con un fármaco activo, en el que 692 pacientes que no habían recibido antes tratamiento recibieron al menos una dosis de atazanavir reforzado con cobicistat (n = 344) o atazanavir reforzado con ritonavir (n = 348), administrados con una combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. De estos 692 pacientes, 613 (300 atazanavir/cobicistat y 313 atazanavir/ritonavir) y 496 (250 atazanavir/cobicistat y 246 atazanavir/ritonavir) recibieron al menos 48 y 144 semanas de tratamiento, respectivamente.

A continuación, en la tabla 4 se enumeran las reacciones adversas a atazanavir reforzado con cobicistat durante 144 semanas de experiencia del estudio clínico GS-US-216-0114, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia observada. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), , raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Tabla de reacciones adversas a atazanavir reforzado con cobicistat, a partir de la experiencia de 144 semanas del estudio de fase 3, GS-US-216-0114

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	
Frecuentes:	Hiper glucemia, aumento del apetito
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	
Frecuentes:	Insomnio, sueños anómalos
Poco frecuentes:	Depresión, trastornos del sueño
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Frecuentes:	Cefalea, mareos, somnolencia, disgeusia
<i>Trastornos oculares:</i>	
Muy frecuentes:	Ictericia ocular
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Muy frecuentes:	Náuseas
Frecuentes:	Vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencias, sequedad de la boca
<i>Trastornos hepato biliares:</i>	
Muy frecuentes:	Ictericia
Frecuentes:	Hiperbilirrubinemia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes:	Exantema
Poco frecuentes:	Prurito
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Poco frecuentes:	Mialgia
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	
Poco frecuentes:	Nefrolitiasis, hematuria, proteinuria

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Frecuentes:	Fatiga
Poco frecuentes:	Pirexia, astenia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia renal

Se ha demostrado que cobicistat disminuye el aclaramiento estimado de creatinina a causa de la inhibición de la secreción tubular de creatinina. Por lo general, un aumento de la creatinina sérica con respecto al valor basal tan solo a causa del efecto inhibitorio de cobicistat no es superior a 0,4 mg/dl.

En el estudio GS-US-216-0114, se produjeron disminuciones del aclaramiento estimado de creatinina, en un momento temprano del tratamiento con cobicistat, después de lo cual se estabilizó. El cambio medio (\pm DE) de la velocidad de filtración glomerular estimada (VFGe) por el método de Cockcroft-Gault después de 144 semanas de tratamiento fue de $-15,1 \pm 16,5$ ml/min en el grupo que recibió tratamiento con atazanavir reforzado con cobicistat más la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, y de $-8,0 \pm 16,8$ ml/min, en el grupo que recibió atazanavir reforzado con ritonavir más la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

Efectos sobre el hígado

En el estudio GS-US-216-0114, la hiperbilirrubinemia ($>1 \times$ LSN) fue frecuente: el 97,7% en el grupo que recibió tratamiento con atazanavir reforzado con cobicistat más la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato y el 97,4% en el grupo que recibió atazanavir reforzado con ritonavir más la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato a las 144 semanas de tratamiento. No obstante, un porcentaje mayor de sujetos del grupo reforzado con cobicistat presentaron aumentos de la bilirrubina total $>2 \times$ LSN que los del grupo reforzado con ritonavir (88,0% frente al 80,9%). Las tasas de abandono del medicamento en estudio debido a reacciones adversas relacionadas con la bilirrubina fueron bajas y similares en ambos grupos (4,9% en el grupo reforzado con cobicistat y 4,0% en el grupo reforzado con ritonavir). Se registró un aumento de $>3 \times$ LSN de la alanina aminotransferasa o de la aspartato aminotransferasa en el 12,8% de los sujetos del grupo reforzado con cobicistat y del 9,0% en el grupo reforzado con ritonavir.

Población pediátrica

Se evaluó la seguridad de cobicistat en 21 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 con supresión virológica y edades comprendidas entre los 12 y < 18 años a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-216-0128) de atazanavir potenciado con cobicistat ($n = 14$) o darunavir ($n = 7$) más dos ITIAN. En este estudio, el perfil de seguridad de cobicistat fue similar al de los adultos.

Otra(s) población(es) especial(es)

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de Tybost en 73 pacientes infectados por el VIH-1 previamente tratados, con insuficiencia renal leve o moderada (VFGe por el método de Cockcroft-Gault: 50-89 ml/min), a los que se les cambió el potenciador farmacocinético de ritonavir a cobicistat, se evaluó en un ensayo clínico de régimen abierto (GS-US-236-0118) sobre atazanavir o darunavir reforzados con cobicistat más dos ITIAN. En la semana 96, el cambio medio en la creatinina sérica fue de $0,07 \pm 0,15$ mg/dl y el cambio medio en la VFGe por el método de Cockcroft-Gault de $-6,2 \pm 9,07$ ml/min. El efecto de cobicistat sobre la creatinina sérica y la VFGe en los pacientes que cambiaron de ritonavir a cobicistat en el estudio GS-US-236-0118 concordó con el observado en los pacientes que no habían recibido antes tratamiento en el estudio GS-US-216-0114.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se deberá vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 4.8). El tratamiento de la sobredosis de cobicistat consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con cobicistat. Dado que cobicistat se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, es improbable que se elimine de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Todos los demás productos terapéuticos, código ATC: V03AX03

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Cobicistat es un inhibidor selectivo del mecanismo basado en los citocromos P450 de la subfamilia CYP3A. La inhibición del metabolismo mediado por el CYP3A por parte de cobicistat potencia la exposición sistémica a los sustratos del CYP3A (como atazanavir o darunavir) que tienen una biodisponibilidad oral limitada y una semivida corta a causa del metabolismo dependiente del CYP3A.

Se demostró el efecto de cobicistat sobre la farmacocinética de atazanavir, en el subestudio farmacocinético (n = 48) del estudio de fase 3, GS-US-216-0114, en el que los pacientes infectados por el VIH-1 recibieron 300 mg de atazanavir + 150 mg de cobicistat, o 300 mg de atazanavir + 100 mg de ritonavir, ambos en combinación con la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato. Los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de atazanavir fueron comparables al reforzarse con cobicistat, frente a ritonavir (ver la tabla 5).

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos [media ± DE (%CV)] de atazanavir en el subestudio farmacocinético del estudio de fase 3 GS-US-216-0114

Parámetros farmacocinéticos de atazanavir	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 22)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 26)
AUC _{tau} (µg·h/ml)	46,13 ± 26,18 (56,8)	47,59 ± 24,39 (51,2)
C _{máx} (µg/ml)	3,91 ± 1,94 (49,6)	4,76 ± 1,94 (40,8)
C _{tau} (µg/ml)	0,80 ± 0,72 (90,3)	0,85 ± 0,72 (84,7)

^a Más pauta de fondo de emtricitabina 200 mg y tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg, combinación a dosis fija.

Se evaluó el efecto potenciador farmacocinético de cobicistat sobre darunavir, en el estudio clínico de fase 1 GS-US-216-0115, en 31 sujetos sanos que recibieron tratamiento con 800 mg de darunavir en combinación con 150 g de cobicistat o 100 g de ritonavir, todos una vez al día, durante 10 días. Los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de darunavir fueron comparables al reforzarse con cobicistat, frente a ritonavir (ver la tabla 6).

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos [media ± DE (%CV)] de 800 mg de darunavir, administrado de forma concomitante con 150 mg de cobicistat o 100 mg de ritonavir, una vez al día

Parámetros farmacocinéticos de darunavir	800 mg de darunavir + 150 mg de cobicistat, una vez al día (n = 31)	800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir, una vez al día (n = 31)
AUC _{tau} (µg·h/ml)	81,08 ± 25,15 (31,0)	79,99 ± 27,20 (34,0)
C _{máx} (µg/ml)	7,74 ± 1,69 (21,8)	7,46 ± 1,52 (20,3)
C _{0h} (µg/ml)	2,40 ± 1,22 (50,7)	2,48 ± 0,85 (34,3)

Actividad antiviral *in vitro*

Cobicistat no presenta actividad antiviral detectable frente al VIH-1, el VHB o el VHC, y no antagoniza el efecto antiviral de estos inhibidores del VIH.

Experiencia clínica

Existen datos disponibles, obtenidos de ensayos controlados aleatorizados, de la eficacia antiviral de atazanavir reforzado con cobicistat, pero no de darunavir reforzado con cobicistat (ver las secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes infectados por el VIH-1 que no han recibido antes tratamiento

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de cobicistat con atazanavir, en el estudio aleatorizado, con doble ciego controlado con un fármaco activo, de fase 3 GS-US-216-0114, en pacientes infectados por el VIH-1, con un aclaramiento estimado y basal de creatinina superior a 70 ml/min, que no habían recibido antes tratamiento (n = 692).

Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:1, para recibir 300 mg de atazanavir + 150 mg de cobicistat, una vez al día, o 300 mg de atazanavir + 100 mg de ritonavir, una vez al día, cada uno administrado con una pauta de fondo fija, que contenía 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato y 200 mg de emtricitabina, administrados como un comprimido en combinación a dosis fija. La aleatorización se estratificó mediante la selección de la concentración del ARN del VIH-1 (≤ 100.000 copias/ml o > 100.000 copias/ml). Se evaluó la tasa de respuesta virológica en ambos grupos de tratamiento y se definió la respuesta virológica como el logro de una carga viral indetectable (< 50 copias del ARN del VIH-1/ml). Se tenía conocimiento de que los virus eran sensibles a atazanavir, a emtricitabina y a tenofovir disoproxil fumarato en el momento basal.

En las tablas 7 y 8, respectivamente, se indican las características basales y los resultados del tratamiento en las semanas 48 y 144 correspondientes al estudio GS-US-216-0114.

Tabla 7: Características demográficas y basales de los pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento antirretroviral en los estudios GS-US-236-0102 y GS-US-236-0103

	Atazanavir + cobicistat^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^a (n = 348)
Características demográficas		
Mediana de la edad, años (mín.-máx.)	36 (19-62)	37 (19-70)
Sexo		
Hombres	83,4%	82,5%
Mujeres	16,6%	17,5%
Etnia		
Blancos	57,6%	61,8%
Negros/Afroamericanos	18,9%	18,1%
Asiáticos	12,8%	10,6%
Otros	10,8%	9,5%
Características basales de la enfermedad		
Mediana del ARN del VIH-1 plasmático basal (rango) en log ₁₀ copias/ml	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Porcentaje de pacientes con carga viral > 100.000 copias/ml	38,4%	41,1%
Mediana del recuento basal de células CD4+ (rango), células/mm ³	348 (1-1,075)	341 (10-1,455)
Porcentaje de pacientes con recuentos de células CD4+ ≤ 200 células/mm ³	17,4%	16,4%

^a Más pauta de fondo de emtricitabina 200 mg y tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg, combinación a dosis fija.

Tabla 8: Resultado virológico del tratamiento aleatorizado en el estudio GS-US-236-0114 en las semanas 48 y 144

	Semana 48^a		Semana 144^b	
	Atazanavir + cobicistat^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)	Atazanavir + cobicistat^f (n = 344)	Atazanavir + ritonavir^f (n = 348)
Éxito virológico				
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	85%	87%	72%	74%
Diferencia entre tratamientos	-2,2% (95% IC = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% IC = -8,7%, 4,5%)	
Fracaso virológico^c	6%	4%	8%	5%
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48 o 144	9%	9%	20%	21%
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte ^d	6%	7%	11%	11%
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Datos ausentes durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	0%	0%	< 1%	< 1%

^a La ventana de la semana 48 es entre los días 309 y 378 (ambos inclusive).

^b La ventana de la semana 144 es entre los días 967 y 1,050 (ambos inclusive).

- c Incluye a los pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en las ventanas de la semana 48 o 144, los pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, los pacientes que abandonaron por motivos distintos de una reacción adversa, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.
- d Incluye a los pacientes que abandonaron debido a una reacción adversa (RA) o a la muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.
- e Incluye a los pacientes que abandonaron por motivos distintos de una reacción adversa, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento.
- f Más pauta de fondo de emtricitabina 200 mg y tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg, combinación a dosis fija.

La combinación de atazanavir + cobicistat + combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato no fue inferior en el logro de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml, en comparación con atazanavir + ritonavir + combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato.

En la Tabla 9 se indican los cambios en los recuentos de células CD4+ a las 48 y 144 semanas del estudio GS-US-216-0114.

Tabla 9: Cambios en los recuentos de células CD4+ a las 48 y 144 semanas del estudio GS-US-216-0114

	Semana 48		Semana 144	
	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)	Atazanavir + cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + ritonavir ^a (n = 348)
Incremento medio con respecto a la situación basal en el recuento de células T CD4+ (células/mm ³) ^b	213	219	310	332

^a Más pauta de fondo de emtricitabina 200 mg y tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg, combinación a dosis fija

^b Ausente = análisis excluido

En un análisis de los sujetos con fracaso del tratamiento en el estudio GS-US-216-0114, hasta la semana 144, se dispuso de datos genotípicos evaluables de aislados basales y de fracaso del tratamiento, emparejados, correspondientes a los 21 fracasos virológicos, en el grupo que recibió cobicistat. De los 21 pacientes, 3 presentaron la sustitución M184V de resistencia asociada a emtricitabina. Ningún sujeto presentó las sustituciones K65R o K70E de resistencia asociada a tenofovir, ni ninguna sustitución principal de resistencia asociada a los inhibidores de la proteasa. En el grupo que recibió ritonavir, se dispuso de los datos genotípicos correspondientes a los 19 fracasos virológicos. De los 19 pacientes, 1 presentó la sustitución M184V de resistencia asociada a emtricitabina sin sustituciones de resistencia asociada a tenofovir ni sustituciones principales de resistencia asociada a los inhibidores de la proteasa.

Población pediátrica

Se evaluó la seguridad y eficacia de cobicistat con atazanavir o darunavir en el estudio abierto de fase II/III GS-US-216-0128, en 21 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 con supresión virológica y edad comprendida entre los 12 y < 18 años, con un aclaramiento de creatinina estimado basal ≥ 90 ml/min. Los pacientes recibieron 150 mg de cobicistat una vez al día junto con 300 mg de atazanavir una vez al día (n = 14) o bien con 800 mg de darunavir una vez al día (n = 7), en ambos casos con una pauta de fondo con dos ITIAN.

La media de edad de los pacientes fue de 14 años (intervalo: 12 a 17); el 62 % eran varones; el 38 % eran de raza asiática, el 33 % de raza blanca y el 19 % de raza negra. En la situación basal 20 de los 21 sujetos presentaban ARN del VIH-1 en plasma < 50 copias/ml, y 1 sujeto presentaba ARN del VIH-1 en plasma = 50 copias/ml.

En el caso de los pacientes tratados con cobicistat + atazanavir, la mediana del recuento basal de células CD4+ y el porcentaje de células CD4+ fue de 770 células/mm³ (intervalo: 486 a 1765) y del 33 % (intervalo: 23 % al 45 %) respectivamente. En la semana 48 el 93 % (13/14) de los pacientes mantuvieron un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml y la mediana del cambio respecto al valor basal en el recuento y el porcentaje de células CD4+ fue de -60 células/mm³ y -0,3 % respectivamente. En los pacientes tratados con cobicistat + darunavir, la mediana del recuento basal y el porcentaje de células CD4+ fue de 1117 células/mm³ (intervalo: 658 a 2416) y del 45 % (intervalo: 28 % al 56 %) respectivamente. En la semana 48 el 86 % (6 de 7) de los pacientes mantuvieron un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (1 sujeto presentó datos ausentes) y la mediana del cambio respecto al valor basal en el recuento y el porcentaje de células CD4+ fue de -342 células/mm³ y del -6 % respectivamente. En general, 3 de los 21 pacientes cumplieron los requisitos para el análisis de resistencia: 1 paciente no mostró ninguna resistencia a la proteasa o la transcriptasa inversa y 2 presentaron datos ausentes debido a fracaso del ensayo.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con cobicistat en uno o más grupos de la población pediátrica en tratamiento para la infección por el VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de cobicistat con alimentos en pacientes infectados por el VIH-1, las concentraciones plasmáticas máximas se observaron 4 horas después de administrar cobicistat. Los valores medios, en estado estacionario de $C_{m\acute{a}x}$, AUC_{tau} y C_{valle} (media \pm DE) tras múltiples dosis de cobicistat en pacientes infectados por el VIH-1 (n = 68), respectivamente, fueron de $1,2 \pm 0,3$ μ g/ml, $10,9 \pm 3,8$ μ g•h/ml, y $0,07 \pm 0,07$ μ g/ml.

No se efectuó ningún estudio del efecto de los alimentos con Tybost. En los estudios clínicos, se administró cobicistat de forma concomitante con atazanavir o darunavir, junto con alimentos, de conformidad con la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de estos fármacos. Se recomienda administrar Tybost con alimentos.

Distribución

Cobicistat se une en un 97 a 98% a las proteínas plasmáticas humanas y la proporción de la concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de 2.

Biotransformación

Cobicistat se metaboliza a través de una oxidación mediada por el CYP3A (vía principal) y el CYP2D6 (vía secundaria) y no sufre glucuronidación. Tras la administración oral de [¹⁴C]cobicistat, el 99% de la radiactividad circulante en plasma correspondió a cobicistat en forma inalterada. Se observan concentraciones bajas de metabolitos en la orina y en las heces, y no contribuyen a la actividad inhibitoria del CYP3A de cobicistat.

Eliminación

Tras la administración oral de [¹⁴C]cobicistat, el 86% y el 8,2% de la dosis se recuperaron en las heces y en la orina, respectivamente. La mediana de la semivida plasmática terminal de cobicistat tras la administración de Tybost es de aproximadamente 3 a 4 horas.

Linealidad / No linealidad

Las exposiciones a cobicistat no son lineales y son superiores a una proporcionalidad con la dosis, dentro de los límites de 50 y 400 mg, lo que es congruente con un inhibidor del mecanismo basado en CYP3A.

Pacientes de edad avanzada

No se ha evaluado por completo la farmacocinética de cobicistat en pacientes de edad avanzada (65 años o más).

Sexo

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con el sexo para cobicistat.

Etnia

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con la etnia para cobicistat.

Población pediátrica

En los pacientes pediátricos de entre 12 y < 18 años de edad que recibieron atazanavir potenciado con cobicistat (n = 14) o darunavir (n = 7) en el estudio GS-US-216-0128, las exposiciones de atazanavir y cobicistat (AUC_{τ} , C_{\max} y C_{valle}) fueron más altas (24 % a 180 %) que en los adultos; no obstante, los aumentos no se consideraron clínicamente significativos ya que los perfiles de seguridad fueron similares en los adultos y los pacientes pediátricos. La media de la C_{valle} de darunavir fue inferior (61 %) en los pacientes pediátricos respecto a los adultos, pero no se consideró clínicamente significativa de acuerdo con las relaciones entre exposición y respuesta. No se ha establecido la farmacocinética de cobicistat en sujetos pediátricos < 12 años de edad o con un peso < 35 kg.

Insuficiencia renal

Se realizó un estudio de la farmacocinética de cobicistat en pacientes no infectados por el VIH-1 con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado inferior a 30 ml/min). No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de cobicistat entre los pacientes con insuficiencia renal grave y los individuos sanos, lo cual es congruente con el bajo aclaramiento renal de cobicistat.

Insuficiencia hepática

Cobicistat se metaboliza y se elimina principalmente por la vía hepática. Se realizó un estudio de la farmacocinética de cobicistat en pacientes no infectados por el VIH-1 con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de cobicistat entre los pacientes con insuficiencia moderada y los individuos sanos. No se requiere un ajuste de la dosis de cobicistat en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de cobicistat.

Infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

No se ha evaluado por completo la farmacocinética de cobicistat en los sujetos con infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o C.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se observó ningún efecto teratógeno en estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos. En las ratas, se produjeron cambios en la osificación de la columna vertebral y la esternea de los fetos, a una dosis que produjo una toxicidad materna significativa.

Los estudios *ex vivo* en conejos y los estudios *in vivo* en perros sugieren que cobicistat presenta un bajo potencial de prolongación del QT y puede prolongar ligeramente el intervalo PR y reducir la función ventricular izquierda a concentraciones medias al menos 10 veces más altas que la exposición humana a la dosis diaria recomendada de 150 mg.

En un estudio de carcinogenicidad a largo plazo de cobicistat en ratas, se reveló un potencial tumorigeno específico en esta especie, que se considera que no es pertinente en los seres humanos. En un estudio de carcinogenicidad a largo plazo en ratones no se observó ningún potencial carcinogénico.

El principio activo cobicistat persiste en el medio ambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Dióxido de silicio
Croscarmelosa sódica
Estearato magnésico
Celulosa microcristalina

Recubrimiento con película

Laca de aluminio amarillo anaranjado FCF (E110)
Macrogol 3350 (E1521)
Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) (E1203)
Talco (E553B)
Dióxido de titanio (E171)
Amarillo de óxido de hierro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con un cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, que contiene 30 comprimidos recubiertos con película y un desecante de gel de sílice.

Envases de 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película o 3 frascos de 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 de septiembre de 2013
Fecha de la última renovación: 26/julio/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO Y DE LA CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tybost 150 mg comprimidos recubiertos con película cobicistat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de cobicistat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene laca de aluminio de amarillo anaranjado FCF (E110); para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tybost [Sólo en el embalaje exterior]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único. [Solo en el embalaje exterior]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}
[Solo en el embalaje exterior]

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Tybost 150 mg comprimidos recubiertos con película cobicistat

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tybost y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tybost
3. Cómo tomar Tybost
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tybost
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tybost y para qué se utiliza

Tybost contiene el principio activo cobicistat.

Tybost se utiliza para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida humana (sida). Se utiliza en adultos y adolescentes de 12 años o mayores infectados por el VIH:

- que pesen al menos 35 kg (cuando se administre de forma concomitante con atazanavir 300 mg) o
- que pesen al menos 40 kg (cuando se administre de forma concomitante con darunavir 800 mg).

Tybost actúa como un **reforzador** (*potenciador*) de **atazanavir o darunavir** (ambos inhibidores de la proteasa) para ayudar a mejorar su efecto (ver sección 3 de este prospecto).

Tybost no trata directamente la infección por el VIH, sino que potencia los niveles de atazanavir y darunavir en la sangre. Lo hace retrasando la degradación de atazanavir y darunavir, lo que hará que permanezcan más tiempo en el organismo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tybost

No tome Tybost

- **Si es alérgico a cobicistat** o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 de este prospecto).
- **Si está tomando medicamentos que contengan alguno de los siguientes principios activos:**
 - **alfuzosina**, utilizada para tratar el aumento de tamaño de la próstata
 - **amiodarona, quinidina**, utilizados para corregir los latidos cardiacos irregulares
 - **dabigatrán**, utilizado para prevenir y tratar coágulos de sangre
 - **carbamazepina, fenobarbital, fenitoína**, utilizados para prevenir las crisis convulsivas
 - **rifampicina**, utilizada para prevenir y tratar la tuberculosis y otras infecciones
 - **dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina**, utilizados para tratar las migrañas

- **hierba de San Juan**, *Hypericum perforatum*, un remedio herbal utilizado para la depresión y la ansiedad
- **lovastatina, simvastatina**, utilizadas para reducir el colesterol en sangre
- **pimozida, lurasidona**, utilizadas para tratar pensamientos o sentimientos anómalos
- **sildenafil**, utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar, una enfermedad del pulmón que dificulta la respiración
- **midazolam**, administrado por vía oral, **triazolam** utilizados para ayudar a dormir y/o aliviar la ansiedad

→ Si se encuentra en alguna de estas circunstancias, no debe tomar Tybost y debe consultar a su médico inmediatamente.

Advertencias y precauciones

Tiene que permanecer bajo supervisión de su médico mientras esté tomando Tybost.

Usted todavía puede transmitir el VIH mientras toma este medicamento, aunque un tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Este medicamento no es una cura para la infección por el VIH. Puede desarrollar infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por el VIH. Debe mantenerse en contacto con su médico de manera habitual.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Tybost:

- **Si está tomando otro inhibidor de la proteasa.** Tybost, tomado con atazanavir o darunavir, no se debe utilizar con otro antiviral que necesite refuerzo.
- **Consulte a su médico o farmacéutico si padece o ha padecido una enfermedad renal o si los análisis han mostrado problemas en los riñones.** Su médico sopesará detenidamente si debe tratarle con Tybost.
- **Consulte a su médico o farmacéutico si padece o ha padecido una enfermedad hepática grave o si los análisis han mostrado problemas en el hígado.** Su médico sopesará detenidamente si debe tratarle con Tybost.

→ Si se encuentra en alguna de estas circunstancias, consulte a su médico antes de empezar a tomar Tybost.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 12 años de edad o que pesen menos de 35 kg (o 40 kg), tal y como se explica en la sección 3 de este prospecto. No se ha estudiado todavía el uso de Tybost en niños menores de 12 años o que pesen menos de 35 kg.

Otros medicamentos y Tybost

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. Tybost puede interactuar con otras sustancias. Como consecuencia, los niveles sanguíneos de Tybost o de otros medicamentos pueden verse afectados. Esto puede impedir que sus medicamentos funcionen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. En algunos casos, su médico puede tener que ajustar la dosis o comprobar las concentraciones sanguíneas del medicamento.

Hay medicamentos que nunca se deben tomar con Tybost.

Estos medicamentos se especifican en la sección “No tome Tybost-Si está tomando medicamentos que contengan alguno de los siguientes principios activos”.

Medicamentos usados para el tratamiento de la infección por el VIH:

No debe tomar Tybost con otros medicamentos que contengan:

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

Informe a su médico si está tomando:

- **otro inhibidor de la proteasa**
- **efavirenz**
- **etravirina**
- **nevirapina**
- **maraviroc**

→ **Informe a su médico** si está tomando cualquiera de estos medicamentos para la infección por el VIH.

Otros tipos de medicamentos:

- **ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y fluconazol**, medicamentos utilizados para tratar las infecciones por hongos
 - **claritromicina y rifabutina**, medicamentos utilizados para tratar las infecciones bacterianas, incluida la tuberculosis
 - **dasatinib, nilotinib, vinblastina y vincristina**, medicamentos utilizados para tratar el cáncer
 - **corticosteroides**, incluidos **betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona**. Estos medicamentos se usan para tratar alergias, asma, enfermedades inflamatorias del intestino, afecciones inflamatorias de los ojos, articulaciones y músculos, y otras afecciones inflamatorias. Si no se pueden usar alternativas, sólo se debe usar después de una evaluación clínica y con un estrecho seguimiento por parte de su médico para evaluar los efectos adversos de los corticosteroides.
 - **metformina**, medicamento utilizado para el tratamiento de la diabetes de tipo 2
 - **anticonceptivos hormonales orales o implantados** utilizados para evitar el embarazo
 - **amlodipino, digoxina, diltiazem, disopiramida, felodipino, flecainida, lidocaína, metoprolol, mexiletina, nicardipino, nifedipino, propafenona, timolol y verapamilo**, medicamentos utilizados para tratar los problemas cardíacos
 - **bosentán**, un medicamento utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar
 - **apixabán, edoxabán, rivaroxabán y warfarina**, medicamentos utilizados para prevenir y tratar coágulos sanguíneos
 - **salmeterol**, un medicamento utilizado para tratar el asma
 - **atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina y rosuvastatina**, medicamentos utilizados para reducir el colesterol
 - **sildenafil y vardenafil**, medicamentos utilizados para tratar la impotencia, y **tadalafil**, un medicamento utilizado para tratar la impotencia y la hipertensión pulmonar
 - **trazodona**, un medicamento utilizado para tratar la depresión
 - **ciclosporina, sirolimus y tacrolimus**, medicamentos utilizados para controlar la respuesta inmunitaria del organismo tras un trasplante
 - **bupiriona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, perfenazina, risperidona, tioridazina, zolpidem**, medicamentos utilizados para tratar los trastornos del sistema nervioso
 - **colchicina**, un medicamento utilizado para tratar la gota
- **Informe a su médico** si está tomando alguno de estos medicamentos.

→ **Informe a su médico si está tomando estos o cualquier otro medicamento.** No interrumpa su tratamiento sin ponerse en contacto con su médico.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- **Informe a su médico inmediatamente si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.** Las mujeres embarazadas no deben

tomar Tybost con atazanavir o darunavir. Las cantidades de estos medicamentos en sangre pueden disminuir durante el embarazo, lo que puede hacer que dejen de funcionar correctamente.

- **No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con Tybost.** No se sabe si el principio activo de este medicamento puede pasar a la leche materna. Si es una mujer que presenta infección por VIH se recomienda que no dé el pecho para evitar que transmita el virus al niño a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes han comunicado mareos al tomar Tybost con atazanavir o darunavir. Si sufre mareos mientras toma Tybost, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

Tybost contiene laca de aluminio de amarillo anaranjado FCF (E110).

Informe a su médico si padece una alergia a la laca de aluminio de amarillo anaranjado FCF (E110). Tybost contiene laca de aluminio de amarillo anaranjado FCF, que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

3. Cómo tomar Tybost

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis recomendada para adultos:

- **Un comprimido al día por la boca, con alimentos.** No mastique, triture ni divida el comprimido.
- **Tybost se debe tomar con atazanavir (300 mg) o darunavir (800 mg).**

Dosis recomendada para adolescentes de 12 a menos de 18 años de edad:

- **Un comprimido al día por la boca, con alimentos.** No mastique, triture ni divida el comprimido.
- Los adolescentes que tomen Tybost con **atazanavir (300 mg) deben pesar al menos 35 kg.**
- Los adolescentes que tomen Tybost con **darunavir (800 mg) deben pesar al menos 40 kg.**

Tome siempre la dosis recomendada por su médico. Esto es para asegurar que su medicamento sea completamente efectivo. No cambie la dosis salvo que su médico le diga que lo haga.

Si toma más Tybost del que debe

Si toma accidentalmente más de la dosis recomendada de Tybost, puede correr mayor riesgo de experimentar efectos adversos con este medicamento (ver sección 4 de este prospecto).

Consulte a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano inmediatamente. Lleve consigo el frasco de comprimidos para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

Si olvidó tomar Tybost

Es importante que no olvide una dosis de Tybost.

Si olvidó tomar una dosis y se da cuenta:

- **En las 12 horas** posteriores a la hora a la que normalmente toma Tybost, tiene que tomar el comprimido tan pronto como sea posible. Tome el comprimido siempre con alimentos. Luego, tome la dosis siguiente de la forma habitual, en combinación con atazanavir o darunavir.
- **12 horas o más** después de la hora a la que normalmente toma Tybost, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis, con alimentos, a la hora habitual.

No interrumpa el tratamiento con Tybost

No interrumpa el tratamiento con Tybost sin hablar antes con su médico. Interrumpir Tybost y atazanavir o darunavir puede reducir el éxito de los tratamientos futuros prescritos por su médico.

Conserve siempre suficiente Tybost para que no se le acabe. Cuando vea que le queda poca cantidad de Tybost, acuda a su médico o farmacéutico para que le proporcione más.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Cuando se trata la infección por el VIH, no siempre es posible distinguir si algunos de los efectos no deseados se deben a Tybost o a otros medicamentos que esté tomando al mismo tiempo o a la enfermedad causada por el VIH por sí misma. Al tomar Tybost con atazanavir pueden producirse los siguientes efectos adversos.

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- ganas de vomitar (*náuseas*)
- color amarillo de la piel, los ojos y/o ambos (*ictericia*)

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- niveles altos de azúcar en la sangre (*hiperglucemia*)
- aumento del apetito, alteración del sentido del gusto, sequedad de la boca
- cefalea, mareos
- vómitos, diarrea, dolor de estómago, problemas digestivos que dan lugar a dolor después de las comidas (*dispepsia*), sentirse hinchado, gases (*flatulencias*)
- aumento de la concentración de bilirrubina en la sangre (*hiperbilirrubinemia*)
- erupción cutánea
- dificultad para dormir, sueños anómalos, somnolencia, cansancio (*fatiga*)

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- sangre en la orina (*hematuria*)
- proteína en la orina (*proteinuria*)
- sensación de depresión
- picor
- dolor muscular, debilidad
- cálculos renales
- fiebre
- trastorno del sueño

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para más información sobre los efectos adversos de atazanavir o de darunavir, consulte los prospectos de estos medicamentos.

5. Conservación de Tybost

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en el envase después de {CAD}. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tybost

El principio activo es cobicistat. Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de cobicistat.

Los demás componentes son

Núcleo del comprimido:

Croscarmelosa sódica, estearato magnésico, celulosa microcristalina, dióxido de silicio.

Recubrimiento con película:

Laca de aluminio de amarillo anaranjado FCF (E110), macrogol 3350 (E1521), alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado) (E1203), talco (E553B), dióxido de titanio (E171), amarillo de óxido de hierro (E172) (consultar la sección 2 de este prospecto).

Aspecto del producto y contenido del envase

Tybost comprimidos recubiertos con película son comprimidos anaranjados, redondos, biconvexos, marcados en una de las caras con “GSI” y lisos en la otra cara del comprimido.

Tybost se presenta en frascos de 30 comprimidos (con un sobre o bote de gel de silicio que debe mantenerse en el frasco para ayudar a proteger los comprimidos). El desecante de gel de silicio está en un sobre o bote separado, y no se debe tragar.

Este medicamento está disponible en envases de 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y de 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para cobicistat, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Durante este período de notificación, Momper *et al.*, publicaron el artículo *Pharmacokinetics of Atazanavir Boosted with Cobicistat During Pregnancy and Postpartum* [Farmacocinética de atazanavir potenciado con cobicistat durante el embarazo y el posparto], IDSA 2019 {Momper 2019}, que describe los resultados del estudio IMPAACT P1026s. En este estudio, los datos farmacocinéticos descritos mostraron menores exposiciones a cobicistat (COBI) y atazanavir (ATV) cuando cobicistat (COBI) se utilizó como potenciador con ATV durante el embarazo, particularmente en el segundo y el tercer trimestres en comparación con el posparto. Este hallazgo fue coherente con estudios previos que mostraron menores exposiciones a elvitegravir (EVG) y a darunavir (DRV) después de su uso con COBI como potenciador durante el embarazo {Best 2017, Momper 2018}.

El *Company Core Data Sheet* (CCDS, ficha técnica interna de la compañía) de COBI se actualizó previamente para incluir la afirmación de que se han notificado menores exposiciones a COBI durante el embarazo y para que se realice un seguimiento estrecho de la carga viral en mujeres embarazadas (notificadas en un IPS de COBI anterior [27 de agosto de 2017 - 26 de agosto de 2018]). Por consiguiente, el titular de la autorización de comercialización (TAC) ha presentado una propuesta para actualizar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto y el prospecto de COBI, que ha sido respaldada con cambios menores.

Cabe destacar que esta propuesta para actualizar la información del producto de Tybost es coherente con la actualización sobre el embarazo aprobada anteriormente en relación con el uso de darunavir y cobicistat durante el embarazo (procedimiento EMEA/H/C/002572/WS1401/0044), y con la actualización sobre el embarazo aprobada recientemente para la ficha técnica del producto EVOTAZ (atazanavir/cobicistat) (procedimiento EMEA/H/C/003904/II/0030).

Por lo tanto, y según lo propuesto por el TAC, se actualizan la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto y el prospecto de los medicamentos que contienen cobicistat para añadir una advertencia de no iniciar el tratamiento con atazanavir/cobicistat durante el embarazo y cambiar a una pauta de tratamiento alternativa en las mujeres que se queden embarazadas mientras están en tratamiento con atazanavir/cobicistat. En consecuencia, se debe eliminar la recomendación actual de que cobicistat y atazanavir solo deben usarse durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto y la madre.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para cobicistat, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) cobicistat no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.