

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 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 \geq 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 de creatinina. 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 disoproxilo 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.

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.

Se observa un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por el CYP3A (entre ellos atazanavir y darunavir) cuando se administran de forma concomitante con cobicistat. 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 que tienen uno o varios metabolitos activos formados por el CYP3A puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de estos metabolitos activos, lo que puede dar lugar a la pérdida del efecto terapéutico.

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 adecuada 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 de creatinina. 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 sección 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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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. Se observa un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por el CYP3A (incluyendo atazanavir y darunavir) cuando se administran de forma concomitante con cobicistat. La administración concomitante de cobicistat con medicamentos que tienen uno o varios metabolitos activos formados por el CYP3A puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de estos metabolitos activos (ver sección 4.4).

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 los más 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).

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
Rilpivirina	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Se prevé que la administración concomitante de rilpivirina y cobicistat aumente la concentración plasmática de rilpivirina.</p> <p>No se prevé que rilpivirina afecte a la concentración plasmática de cobicistat.</p>	No se requiere un ajuste de la dosis de rilpivirina al usar atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat de forma concomitante con rilpivirina.
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>	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.
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>

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
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 del 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>	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.
Antibióticos macrólidos		
Claritromicina	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Las concentraciones de claritromicina pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</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.
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>	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.

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
GLUCOCORTICOIDES		
Corticosteroides		
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluidos betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	Interacción no estudiada. 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.	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. 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. Para la administración concomitante de corticosteroides administrados por vía cutánea sensibles a la inhibición de CYP3A, consulte la información de prescripción del corticosteroide para conocer las condiciones o usos que aumentan su absorción sistémica.
ANTIDIABÉTICOS ORALES		
Metformina	Interacción no estudiada. Cobicistat es un inhibidor reversible de MATE1 y las concentraciones de metformina pueden aumentar cuando se administra de forma concomitante con cobicistat.	En los pacientes que reciben tratamiento con Tybost se recomienda realizar una cuidadosa monitorización del paciente y ajustar la dosis de metformina.
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.

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
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)	<p>Drospirenona: AUC: ↑ 58 % C_{máx}: ↔ C_{mín}: NC</p> <p>Etinilestradiol: AUC: ↓ 30 % C_{máx}: ↔ C_{mín}: NC</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
Drospirenona/etinilestradiol (3 mg/0,02 mg dosis única)/Atazanavir (300 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>Drospirenona: AUC: ↑ 130 % C_{máx}: ↔ C_{mín}: NC</p> <p>Etinilestradiol: AUC: ↔ C_{máx}: ↔ C_{mín}: NC</p>	<p>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.</p>
Norgestimato/Etinilestradiol	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Las concentraciones de norgestimato pueden afectarse al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	<p>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.</p> <p>Se debe considerar el uso de otros métodos anticonceptivos.</p>
ANTIARRÍTMICOS		
Disopiramida Flecainida Lidocaína sistémica Mexiletina Propafenona	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Las concentraciones de estos medicamentos antiarrítmicos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	<p>Es preciso tomar precauciones y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante de estos medicamentos antiarrítmicos y Tybost.</p>
Digoxina (dosis única de 0,5 mg)/Cobicistat (dosis múltiples de 150 mg)	<p>Las concentraciones plasmáticas de digoxina pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p> <p>Digoxina: AUC: ↔ C_{máx}: ↑ 41% C_{mín}: ND</p>	<p>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.</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
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-pg.	La administración concomitante de cobicistat con dabigatrán está contraindicada.
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.

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
ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS		
Clopidogrel	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Se prevé que la administración concomitante de clopidogrel con cobicistat disminuya la concentración plasmática del metabolito activo de clopidogrel, lo que puede disminuir la actividad antiagregante plaquetaria de clopidogrel.</p>	No se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con cobicistat.
Prasugrel	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>No se prevé que cobicistat tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de prasugrel.</p>	No se requiere un ajuste de la dosis de prasugrel.
ANTIÉPILEPTICOS		
Carbamazepina (200 mg dos veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>La administración concomitante de carbamazepina, un potente inductor del CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{máx}: ↓ 72% C_{mín}: ↓ 90%</p> <p>Carbamazepina: AUC: ↑ 43% C_{máx}: ↑ 40% C_{mín}: ↑ 51%</p> <p>10,11-epóxido de carbamazepina: AUC: ↓ 35% C_{máx}: ↓ 27% C_{mín}: ↓ 41%</p>	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	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>La administración concomitante de salmeterol con cobicistat puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de salmeterol.</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de salmeterol se asocia a la potencial aparición de reacciones graves y/o potencialmente mortales.</p> <p>No se recomienda la administración concomitante de salmeterol con Tybost (ver sección 4.4).</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
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 una 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 una 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 la 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 sección 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 un riesgo en recién nacidos/niños. Por tanto, Tybost no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

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:	hiperglucemia, 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
<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 tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) 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 disoproxilo 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 disoproxilo fumarato.

Efectos sobre el hígado

En el estudio GS-US-216-0114, la hiperbilirrubinemia (>1 x 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 disoproxilo fumarato y el 97,4% en el grupo que recibió atazanavir reforzado con ritonavir más la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxilo 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 x 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 x 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 (TFGe 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 estudio clínico de régimen abierto (GS-US-236-0118) con 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 TFGe por el método de Cockcroft-Gault de $-6,2 \pm 9,07$ ml/min. El efecto de cobicistat sobre la creatinina sérica y la TFGe 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

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 en 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 mg de cobicistat o 100 mg 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 eficacia de cobicistat con atazanavir, en el estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con 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 el estudio GS-US-216-0114

	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 disoproxil fumarato 300 mg en 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)

	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 un acontecimiento adverso (AA) 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 en 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 2/3 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_{τ} y C_{valle} (media \pm DE) tras múltiples dosis de cobicistat en pacientes infectados por el VIH-1 (n = 68), respectivamente, fueron de $1,2 \pm 0,3$ $\mu\text{g/ml}$, $10,9 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, y $0,07 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$.

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_{tau} , $C_{m\acute{a}x}$ 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 preclínicos 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 tumorigénico específico en esta especie, que se considera que no es relevante 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 (E551)
Croscarmelosa sódica
Estearato magnésico
Celulosa microcristalina (E460)

Recubrimiento con película

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

02/2023

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