

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

 **TYBOST^{MD}**

cobicistat

Comprimés à 150 mg, pour administration par voie orale

Stimulant pharmacocinétique

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 2W3

www.gilead.ca

Numéro de contrôle de la présentation : 250376

Date d'approbation initiale :
27 août 2013

Date de révision :
17 août 2021

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 Contre-indications	2020-05
7 Mises en garde et précautions, Généralités	2020-05

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées.....	13
7.1.5 Patients présentant une co-infection par le VIH et le virus de l'hépatite B	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	13
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	14
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.1 Interactions médicamenteuses graves	17
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	17
9.3 Interactions médicament-comportement.....	17
9.4 Interactions médicament-médicament	18
9.5 Interactions médicament-aliment	29
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	30
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	30
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
10.1 Mode d'action.....	30

10.2	Pharmacodynamie	30
10.3	Pharmacocinétique	31
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	33
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....		34
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	34
14	ESSAIS CLINIQUES.....	34
14.1	Essais cliniques par indication	34
	En association avec l'atazanavir chez les patients adultes infectés par le VIH-1	34
15	MICROBIOLOGIE.....	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	37
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TYBOST^{MD} (cobicistat) est un inhibiteur de l'isoenzyme 3A du cytochrome P450 indiqué pour augmenter l'exposition systémique à l'atazanavir chez les patients adultes infectés par le VIH-1.

L'innocuité et l'efficacité de TYBOST ont été évaluées dans le cadre d'un essai de phase III de 48 semaines, à répartition aléatoire, en double insu et à témoin actif chez des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement, comparant l'atazanavir/cobicistat plus emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF) avec l'atazanavir/ritonavir plus emtricitabine/ténofovir DF.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur TYBOST était insuffisant pour établir si leur réponse au traitement était différente de celle des patients adultes de moins de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

TYBOST est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un ou l'autre des composants du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.

L'administration concomitante est contre-indiquée avec les médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquels une concentration plasmatique élevée est associée à des événements graves, voire mortels, et avec les médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A, en raison du risque d'une perte d'effet thérapeutique. Par conséquent, l'administration concomitante est contre-indiquée avec les médicaments figurant dans le **Tableau 1**, mais sans s'y limiter (voir la section **9.4 Interactions médicament-médicament**).

Tableau 1. Médicaments contre-indiqués avec TYBOST

Classe de médicaments :	Médicaments de cette classe contre-indiqués avec TYBOST	Commentaire clinique
Antagonistes des adrénorécepteurs alpha-1	alfuzosine	Augmentation potentielle des concentrations d'alfuzosine susceptibles de provoquer une hypotension.
Antiangoreux	ranolazine*	Risque potentiel de réactions graves ou constituant un danger de mort.
Anti-arythmisants	dronédarone	Potentiel d'accroissement de la concentration de dronédarone.

Classe de médicaments :	Médicaments de cette classe contre-indiqués avec TYBOST	Commentaire clinique
Anticonvulsants	carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	La carbamazépine, un puissant inducteur du CYP3A, diminue la concentration plasmatique du cobicistat et celle de l'atazanavir, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. L'administration concomitante de TYBOST et de carbamazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne est contre-indiquée.
Anti-goutteux	colchicine	Contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique en raison du potentiel de réactions graves ou constituant un danger de mort.
Antihistaminiques	astémizole*, terfénadine*	Risque potentiel de réactions graves, voire mortelles, telles que des arythmies cardiaques.
Antimycobactériens	rifampine	La rifampine est un inducteur puissant du métabolisme du CYP450. TYBOST ne devrait pas être administré en association avec la rifampine, en raison du risque de diminution importante de la concentration plasmatique du cobicistat. Ceci peut conduire à une perte d'effet thérapeutique et au développement d'une résistance au TYBOST.
Antinéoplasiques	irinotécan	L'atazanavir inhibe le UGT1A1 et peut nuire au métabolisme de l'irinotécan, provoquant une toxicité accrue de l'irinotécan.
Antipsychotiques	lurasidone	Risque potentiel de réactions graves ou constituant un danger de mort.
Agonistes de l'adrénorécepteur bêta-2	salmétérol	L'administration concomitante de salmétérol et de TYBOST peut entraîner un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, incluant une prolongation de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
Benzodiazépines	midazolam administré par voie orale*, triazolam	Le triazolam et le midazolam administrés par voie orale sont métabolisés de manière importante par le CYP3A4. L'administration concomitante du triazolam ou du midazolam administré par voie orale avec TYBOST peut augmenter

Classe de médicaments :	Médicaments de cette classe contre-indiqués avec TYBOST	Commentaire clinique
		fortement la concentration de ces benzodiazépines. Il existe un risque potentiel de réactions graves, voire mortelles, comme une augmentation ou une prolongation de la sédation ou une dépression respiratoire.
Anticoagulants oraux directs	apixaban, rivaroxaban	L'apixaban et le rivaroxaban sont principalement métabolisés par le CYP3A4 et transportés par la P-gp. L'administration concomitante de TYBOST peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban ou du rivaroxaban, associée à une hausse du risque d'hémorragie.
Dérivés de l'ergot de seigle	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine*	Risque potentiel de réactions graves, voire mortelles, telles qu'une toxicité aiguë à l'ergot caractérisée par des vasospasmes périphériques et l'ischémie des membres et d'autres tissus.
Antiviraux à action directe contre l'hépatite C	elbasvir/grazoprévir	Contre-indiqué en raison de l'augmentation potentielle du risque d'élévations de l'ALT attribuable à une augmentation considérable des concentrations plasmatiques du grazoprévir causée par l'inhibition de l'OATP1B1/3 par l'atazanavir.
Produits à base de plantes	millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Les patients qui prennent TYBOST ne devraient pas consommer de millepertuis, car cette administration concomitante peut éventuellement réduire les concentrations plasmatiques de cobicistat. Cela risque d'entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.
Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase	lovastatine, simvastatine	Risque potentiel de réactions graves comme la myopathie, incluant la rhabdomyolyse.
Contraceptifs hormonaux	drospirénone/éthinyloestradiol	Potentiel d'augmentation des concentrations de drospirénone, ce qui peut entraîner une hyperkaliémie.
Inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides	lomitapide	Potentiel d'augmentation des concentrations de lomitapide, ce qui peut entraîner une hausse marquée des transaminases.

Classe de médicaments :	Médicaments de cette classe contre-indiqués avec TYBOST	Commentaire clinique
Neuroleptiques	pimozide	Risque potentiel de réactions graves, voire mortelles, comme des arythmies cardiaques.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	névirapine	La névirapine réduit considérablement l'exposition à l'atazanavir, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. Risque potentiel d'effets indésirables associés à la névirapine, en raison d'une exposition accrue à la névirapine.
Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE-5)	sildénafil†	Un dosage garantissant l'innocuité et l'efficacité en association avec TYBOST n'a pas été établi pour le sildénafil (Revato ^{MD}) lors de son utilisation pour le traitement de l'hypertension pulmonaire. Il existe un potentiel accru d'événements indésirables lors d'une association avec le sildénafil (entre autres, troubles visuels, hypotension, priapisme et syncope).
Inhibiteurs de la protéase	indinavir*	L'atazanavir et l'indinavir sont associés à une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée).

* N'est pas vendu au Canada.

† Pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

TYBOST doit être co-administré avec de l'atazanavir et des aliments. La dose recommandée de TYBOST et celle de l'inhibiteur de la protéase co-administré, l'atazanavir, sont présentées au [Tableau 2](#). Puisque TYBOST est utilisé en association avec l'atazanavir, consultez également la monographie de produit de l'atazanavir.

Tableau 2. Régimes posologiques recommandés

Dose de TYBOST	Dose recommandée d'inhibiteur de la protéase du VIH-1
150 mg une fois par jour	300 mg d'atazanavir une fois par jour

Enfants (moins de 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées (plus de 65 ans)

Il n'existe pas suffisamment de données pour faire des recommandations posologiques pour les patients de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de TYBOST chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris ceux présentant une insuffisance rénale grave.

TYBOST ne doit pas être administré lors d'un traitement contenant de l'emtricitabine, de la lamivudine, du fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'adéfovir pour des patients dont la clairance de la créatinine calculée est inférieure à 70 mL/min, puisqu'il faut ajuster la dose de ces médicaments à moins de 50 mL/min et qu'un tel ajustement posologique n'a pas été établi en association avec TYBOST (voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**, **8 EFFETS INDÉSIRABLES**, **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effets sur la créatinine sérique** et **14 ESSAIS CLINIQUES**).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de TYBOST pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (stade A de la classification de Child-Pugh) ou modérée (stade B de la classification de Child-Pugh). TYBOST n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh) [voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique**].

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de TYBOST dans les 12 heures suivant la prise habituelle, le patient doit prendre TYBOST avec un repas le plus tôt possible, puis prendre la dose suivante de TYBOST au moment prévu initialement avec l'atazanavir.

Si un patient oublie de prendre une dose de TYBOST plus de 12 heures après le moment prévu, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais attendre et prendre la dose suivante de TYBOST avec l'atazanavir au moment prévu initialement.

Si le patient oublie de prendre une dose d'atazanavir, consultez la monographie de ce produit.

Si un patient oublie de prendre une dose de TYBOST et d'atazanavir, TYBOST doit être pris en même temps que l'atazanavir, avec de la nourriture. Pour l'administration de l'atazanavir, consultez la monographie de ce produit.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, il faut surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient. Le traitement d'un surdosage avec TYBOST comporte des mesures de soutien générales, notamment la prise des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient.

On dispose d'une expérience clinique limitée concernant l'administration de doses de cobicistat supérieures à la dose thérapeutique. Dans deux études, une dose unique de 400 mg de cobicistat a été administrée à un total de 60 sujets en bonne santé. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets de doses plus élevées sont inconnus. Puisque le cobicistat est

fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

La monographie de produit de l'atazanavir co-administré doit être également consultée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 150 mg de cobicistat	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium et stéarate de magnésium. Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer jaune, du polyéthylèneglycol, de la laque d'aluminium jaune soleil FCF (FD&C jaune n° 6) et du talc.

Les comprimés TYBOST sont orange, ronds, biconvexes, recouverts d'une pellicule et portent l'inscription en creux « GSI » d'un côté, et sont lisses sur l'autre. Chaque flacon contient 30 comprimés ainsi qu'un déshydratant (gel de silice) et il est muni d'une fermeture de sécurité-enfants.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le cobicistat est un inhibiteur puissant du CYP3A. Entreprendre un traitement avec TYBOST chez des patients recevant des médicaments métabolisés par le CYP3A ou administrer des médicaments métabolisés par le CYP3A chez des patients recevant déjà TYBOST pourrait entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de ces médicaments concomitants. Des concentrations plasmatiques supérieures de médicaments concomitants peuvent entraîner une augmentation ou une prolongation des effets thérapeutiques ou indésirables et potentiellement des réactions graves, voire mortelles. L'administration concomitante de TYBOST et de médicaments dont le ou les métabolites actifs sont formés par le CYP3A peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de ce ou ces métabolites, conduisant potentiellement à une perte d'effet thérapeutique. L'administration concomitante de TYBOST et de médicaments qui induisent le CYP3A peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique du cobicistat et, par conséquent, celle d'un traitement concomitant, conduisant à une perte d'effet thérapeutique et au développement possible d'une résistance. Le risque d'interaction médicament-médicament doit être pris en considération avant et pendant le traitement avec TYBOST. Il est recommandé de revoir les autres médicaments pris par les patients et de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez ces derniers en cours de traitement avec TYBOST (voir les sections **2 CONTRE-INDICATIONS** et **9.4 Interactions médicament-médicament**).

TYBOST est un inhibiteur et un substrat du CYP3A; il ne doit donc pas être utilisé simultanément avec des produits contenant du ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A en raison des effets similaires du cobicistat et du ritonavir sur le CYP3A.

En raison de l'inhibition du CYP3A4 par TYBOST, l'administration concomitante de TYBOST avec la quétiapine peut entraîner des concentrations accrues de quétiapine. Les effets indésirables liés graves ou mortels de la quétiapine, y compris la sédation sévère et le coma, ont été signalés pour l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la quétiapine. TYBOST ne doit pas être utilisé en combinaison avec la quétiapine. Si l'administration concomitante est nécessaire, réduire la dose de quétiapine et surveiller les effets indésirables associés à la quétiapine tel que recommandé dans la monographie de quétiapine (voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

TYBOST ne doit pas être utilisé simultanément avec des produits contenant du cobicistat (c.-à-d. le produit contenant une association en doses fixes STRIBILD^{MD} [elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil], GENVOYA^{MD} [elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide], Prezco[®] [cobicistat/darunavir] ou Symtuza[®] [darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide]).

TYBOST est un stimulant pharmacocinétique de l'atazanavir. Les prescripteurs doivent consulter la monographie de produit complète de l'atazanavir pour obtenir la description des autres médicaments contre-indiqués, les interactions médicament-médicament importantes et les avertissements et mises en garde associés à l'atazanavir.

Les recommandations posologiques n'ont été établies que pour la prise de TYBOST avec l'atazanavir une fois par jour. TYBOST ne doit pas être utilisé comme un stimulant pharmacocinétique pour potentialiser tout autre inhibiteur de la protéase du VIH-1 puisque les recommandations posologiques pour une telle administration concomitante n'ont pas été établies (voir la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'administration concomitante de TYBOST et de l'atazanavir ne doit pas être utilisée en association avec un autre antirétroviral devant être potentialisé (c.-à-d. un autre inhibiteur de la protéase), puisque les recommandations posologiques pour une telle combinaison n'ont pas été établies.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**.

Endocrinien/métabolisme

Redistribution de la masse adipeuse

Chez les patients suivant un traitement antirétroviral, on a observé une redistribution ou une accumulation de la masse adipeuse (lipodystrophie), y compris une obésité tronculaire, un accroissement des réserves dorsocervicales (« bosse de bison »), un amaigrissement périphérique, un amaigrissement facial, un grossissement des seins et une silhouette caractéristique du syndrome de Cushing. Le mécanisme de ces changements et leurs effets à long terme sont actuellement inconnus. Aucune relation de cause à effet n'a été établie.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Des données limitées sur l'utilisation de TYBOST chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée (stades A ou B de la classification de Child-Pugh) laissent penser qu'aucun ajustement posologique de TYBOST n'est nécessaire pour ces patients. Aucune donnée n'existe concernant la pharmacocinétique ou l'innocuité pour la prise de TYBOST chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh). Par conséquent, son usage n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

Le cobicistat est principalement métabolisé et éliminé par le foie. La pharmacocinétique de l'élvitégravir potentialisé par le cobicistat a été étudiée chez des sujets non infectés par le VIH-1 qui présentaient une insuffisance hépatique modérée (stade B de la classification de Child-Pugh) et chez des sujets sains, sans révéler de différences cliniquement pertinentes dans la pharmacocinétique de l'élvitégravir ou du cobicistat. La pharmacocinétique du cobicistat n'a pas été étudiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh).

L'innocuité et l'efficacité de TYBOST n'ont pas été spécifiquement étudiées chez les patients qui présentent des troubles hépatiques sous-jacents. Les patients atteints d'hépatite B ou C chronique et qui suivent un traitement antirétroviral présentent un risque accru de subir des événements hépatiques indésirables graves et potentiellement mortels. En cas de thérapie antivirale concomitante contre l'hépatite B ou C, veuillez consulter également les renseignements pertinents sur le produit pour ces médicaments (voir la section **7.1 Populations particulières**).

Immunitaire

Syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire

Le syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients recevant une association d'antirétroviraux. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral d'association, les patients répondant au traitement peuvent manifester une réaction inflammatoire aux infections opportunistes indolentes ou résiduelles (p. ex., infections par le complexe *Mycobacterium avium* [CMA], infections par le cytomégalovirus [CMV], pneumonies à *Pneumocystis jiroveci* [PCP] ou tuberculose [TB]) pouvant dicter une évaluation plus approfondie et un traitement.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été signalées à l'occasion d'une reconstitution immunitaire. Cependant, le délai d'apparition est plus variable et peut se produire plusieurs mois après le début du traitement.

Rénal

Effets sur la créatinine sérique

Il a été démontré que TYBOST provoque une diminution de la clairance de la créatinine calculée en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans conséquence sur la fonction rénale glomérulaire. Cet effet doit être pris en considération lors de

l'interprétation des changements dans la clairance de la créatinine calculée chez les patients débutant un traitement avec TYBOST (particulièrement ceux qui souffrent de pathologies ou qui prennent des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance de la créatinine calculée). Aucune recommandation posologique n'a été établie pour les médicaments dont la dose doit être ajustée en cas d'insuffisance rénale liée à l'utilisation de TYBOST (voir la section **4.2 Dose recommandée et modification posologique**). Envisagez l'utilisation d'autres médicaments dont la dose ne doit pas être ajustée.

Avant d'entreprendre un traitement avec TYBOST, évaluez la clairance de la créatinine calculée. Même si TYBOST provoque parfois de modestes augmentations de la créatinine sérique et de modestes diminutions de la clairance de la créatinine calculée, sans conséquence sur la fonction rénale glomérulaire, les patients qui présentent une augmentation confirmée de la créatinine sérique supérieure à 0,4 mg par dL par rapport à la valeur initiale doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pour l'innocuité rénale.

Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale lors d'une utilisation avec le fumarate de ténofovir disoproxil

Des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi, ont été associés à l'utilisation de TYBOST avec un traitement antirétroviral contenant du fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF).

- N'administrez pas de TYBOST dans le cadre d'un traitement contenant du ténofovir DF à des patients qui ont une clairance de la créatinine calculée inférieure à 70 mL/min puisque la dose de ténofovir DF doit être ajustée à moins de 50 mL/min et qu'un tel ajustement de dose n'a pas été établi pour une administration concomitante avec TYBOST.
- Vérifiez la glycosurie et la protéinurie au départ et effectuez une surveillance systématique de la clairance de la créatinine calculée, de la glycosurie et de la protéinurie durant le traitement lorsque TYBOST est utilisé avec du ténofovir DF.
- Mesurez le taux de phosphore sérique chez les patients atteints ou présentant des risques d'insuffisance rénale.
- Évitez d'utiliser TYBOST avec du ténofovir DF en association avec une administration concomitante ou récente d'un agent néphrotoxique.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander que TYBOST soit commencé de façon routinière chez les femmes pendant la grossesse. TYBOST ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels dépassent les risques potentiels pour le fœtus et la mère. Des expositions plus faibles au cobicistat ont été signalées pendant la grossesse, par rapport à après l'accouchement. La charge virale doit être surveillée de près pendant la grossesse si l'utilisation de TYBOST dans le cadre d'un régime antiviral continue.

Registre des grossesses sous antirétroviraux : Un registre des grossesses sous antirétroviraux a été établi afin d'assurer le suivi des effets sur le fœtus chez les femmes enceintes qui reçoivent un traitement antirétroviral, y compris avec TYBOST. Nous encourageons les professionnels de la santé à enregistrer les patientes sur le site <http://www.apregistry.com>

Téléphone : (800) 258-4263
Télécopieur : (800) 800-1052

7.1.2 Allaitement

Les femmes infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter leurs nourrissons afin d'éviter la transmission postnatale de la maladie. Des études menées chez la rate ont montré que le cobicistat est excrété dans le lait. On ne sait pas si le cobicistat est excrété dans le lait maternel. Étant donné le risque de transmission du VIH et d'effets indésirables graves chez les nourrissons, **il convient d'informer les mères qu'elles ne doivent pas allaiter leurs enfants pendant le traitement au TYBOST.**

7.1.3 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur TYBOST était insuffisant pour établir si leur réponse au traitement était différente de celle des patients adultes de moins de 65 ans. En général, la posologie à employer chez les patients âgés doit être déterminée avec prudence en tenant compte de la fréquence accrue d'une réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, d'affections concomitantes ou d'autres pharmacothérapies.

7.1.5 Patients présentant une co-infection par le VIH et le virus de l'hépatite B

La pharmacocinétique de TYBOST n'a pas été entièrement évaluée chez des sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de TYBOST a été établie dans le cadre d'un essai clinique de phase III, à répartition aléatoire et à témoin actif (étude 114), au cours de laquelle 692 adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral ont pris de l'atazanavir potentialisé par TYBOST + TRUVADA (N = 344) ou de l'atazanavir potentialisé par le ritonavir + TRUVADA (N = 348) durant au moins 48 semaines. Les effets indésirables de l'atazanavir potentialisé par TYBOST étaient conformes au profil d'innocuité de l'atazanavir potentialisé par le ritonavir.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Consultez le [Tableau 4](#) pour obtenir la fréquence des effets indésirables imputables au traitement (grades 2 à 4) observés chez au moins 2 % des sujets recevant de l'atazanavir potentialisé par TYBOST + TRUVADA dans le cadre de l'étude 114. L'effet indésirable le plus fréquent (incidence égale ou supérieure à 5 %) qui s'est produit chez les sujets prenant de l'atazanavir potentialisé par TYBOST + TRUVADA était la jaunisse, conformément au profil d'innocuité de l'atazanavir.

Tableau 4. Effets indésirables du médicament imputables au traitement^a (grades 2 à 4) observés chez au moins 2 % des sujets recevant de l'atazanavir potentialisé par TYBOST + TRUVADA dans le cadre de l'étude 114 (analyse à la 48^e semaine)

	Atazanavir potentialisé par TYBOST + TRUVADA	Atazanavir potentialisé par le ritonavir + TRUVADA
	N = 344	N = 348
AFFECTIONS OCULAIRES		
Ictère oculaire	3 %	1 %
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES		
Nausées	2 %	2 %
AFFECTIONS HÉPATO-BILIAIRES		
Jaunisse	6 %	3 %
Hyperbilirubinémie	4 %	3 %
AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉS		
Éruption cutanée ^b	4 %	3 %

- Les fréquences des effets indésirables se basent sur les événements indésirables des grades 2 à 4 imputables au traitement, attribués au médicament à l'étude.
- L'événement cutané comprend l'éruption cutanée, généralisée, maculopapuleuse, maculaire et morbilliforme.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables du médicament imputables au traitement d'une gravité au moins modérée (\geq grade 2) observés chez moins de 2 % des sujets recevant TYBOST avec atazanavir + TRUVADA dans le cadre de l'étude 114 sont présentés ci-dessous.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite allergique, folliculite pustuleuse à éosinophiles, hyperhidrose, prurit généralisé

Affections des organes de reproduction et du sein : syndrome prémenstruel

Affections du rein et des voies urinaires : syndrome de Fanconi acquis, néphrolithiase, insuffisance rénale, hématurie, hydronéphrose, néphropathie, colique rénale

Affections du système immunitaire : hypersensibilité au médicament

Affections du système nerveux : céphalées

Affections gastro-intestinales : diarrhée, vomissements, constipation, douleurs abdominales, hyperchlorhydrie

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : avortement spontané

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : douleur dorsale, myalgie, rhabdomyolyse

Affections psychiatriques : insomnie, rêves anormaux, dépression, trouble affectif

Troubles du métabolisme et de la nutrition : augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, diabète sucré, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, asthénie

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

La fréquence des anomalies biochimiques de grades 3 et 4 imputables au traitement observées chez au moins 1 % des sujets recevant de l'atazanavir potentialisé par TYBOST dans le cadre de l'étude 114 est présentée au [Tableau 5](#).

Tableau 5. Anomalies biochimiques (grades 3 et 4) rapportées chez au moins 1 % des sujets recevant de l'atazanavir potentialisé par TYBOST dans le cadre de l'étude 114 (analyse à la 48^e semaine)

Anomalies des paramètres biochimiques	Atazanavir potentialisé par TYBOST + TRUVADA	Atazanavir potentialisé par le ritonavir + TRUVADA
	N = 344	N = 348
Bilirubine totale (> 2,5 x LSN)	65 %	57 %
Créatine kinase (\geq 10,0 x LSN)	6 %	6 %
Amylase sérique ^a (> 2,0 x LSN)	3 %	2 %
ALT (> 5,0 x LSN)	3 %	2 %
GR dans l'urine (hématurie) [$>$ 75 GR/champ]	3 %	2 %
Neutrophiles (< 750/mm ³)	2 %	1 %
AST (> 5,0 x LSN)	3 %	2 %
GGT (> 5,0 x LSN)	2 %	1 %
Glucose sérique (> 250 mg/dL)	2 %	1 %
Glucose urinaire (+4)	2 %	1 %

a. Pour les sujets atteints d'amylasémie > 1,5 x limite supérieure de la normale, on a également réalisé un test de lipase. La fréquence d'augmentation de la lipase (grades 3 et 4) survenant chez les groupes traités à l'atazanavir potentialisé par TYBOST plus TRUVADA et à l'atazanavir potentialisé par le ritonavir plus TRUVADA était de 5 % (2/38) et 4 % (1/28), respectivement.

En plus des anomalies biochimiques présentées au Tableau 5, une diminution de la clairance rénale de la créatinine et un taux de filtration glomérulaire anormal (\geq grade 2) ont été observés chez moins de 2 % des sujets recevant TYBOST + TRUVADA lors de l'étude 114.

Il a été démontré que TYBOST provoque une diminution de la clairance de la créatinine calculée due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans conséquence sur la fonction rénale glomérulaire. Une augmentation de la créatinine sérique due à l'effet inhibiteur du TYBOST n'excède généralement pas 0,4 mg/dL (35,36 μ mol/L) par rapport à la valeur initiale. Lors de l'étude 114, les diminutions de la clairance de la créatinine calculée se sont produites en début de traitement avec TYBOST, pour se stabiliser par la suite. La modification moyenne (\pm ÉT) dans le taux de la filtration glomérulaire estimée (TFGe) par la méthode Cockcroft-Gault (TFGe_{CG}) après 48 semaines de traitement était de $-13,4 \pm 15,2$ mL/min dans le groupe atazanavir potentialisé par TYBOST + TRUVADA et de $-8,7 \pm 14,5$ mL/min dans le groupe atazanavir potentialisé par le ritonavir + TRUVADA (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effets sur la créatinine sérique**).

Lipides sériques

Les variations par rapport aux valeurs initiales pour le cholestérol total, le HDL, le LDL et les triglycérides sont présentées au [Tableau 6](#).

Tableau 6. Valeurs lipidiques, variation moyenne par rapport aux valeurs initiales observées chez les sujets recevant de l'atazanavir potentialisé par TYBOST + TRUVADA ou de l'atazanavir potentialisé par du ritonavir + TRUVADA lors de l'étude 114 (analyse à la 48^e semaine)

	Atazanavir potentialisé par TYBOST + TRUVADA		Atazanavir potentialisé par le ritonavir + TRUVADA	
	Valeur initiale	Semaine 48	Valeur initiale	Semaine 48
	mg/dL	Variation par rapport aux valeurs initiales ^a	mg/dL	Variation par rapport aux valeurs initiales ^a
Cholestérol total (à jeun)	164 [N = 323]	+5 [N = 278]	166 [N = 328]	+9 [N = 287]
HDL (à jeun)	43 [N = 322]	+4 [N = 277]	43 [N = 328]	+3 [N = 287]
LDL (à jeun)	103 [N = 322]	+6 [N = 278]	104 [N = 328]	+8 [N = 288]
Triglycérides (à jeun)	126 [N = 323]	+19 [N = 278]	132 [N = 328]	+32 [N = 287]

a. La variation par rapport aux valeurs initiales correspond à la moyenne des variations pour tous les patients par rapport aux valeurs initiales et à la 48^e semaine.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Le cobicistat est un inhibiteur puissant du cytochrome P450 (CYP3A) et un substrat du CYP3A. L'administration concomitante de TYBOST avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et possiblement, des réactions graves ou constituant un danger de mort. L'administration concomitante de TYBOST et de médicaments dont le ou les métabolites actifs sont formés par le CYP3A peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de ce ou ces métabolites. Les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A peuvent diminuer la concentration plasmatique du cobicistat et, par conséquent, celle de l'atazanavir potentialisé, entraînant une perte d'effet thérapeutique et le développement possible d'une résistance (voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **2 CONTRE-INDICATIONS** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Tableau 7 Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives**).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Effet du cobicistat sur la pharmacocinétique de médicaments concomitants

L'administration concomitante avec d'autres substrats du CYP3A peut nécessiter un ajustement de dose ou une surveillance supplémentaire comme le montre le **Tableau 7**. L'administration concomitante de TYBOST et de médicaments dont le ou les métabolites actifs sont formés par le CYP3A peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de ce ou ces métabolites (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Le cobicistat est un faible inhibiteur du CYP2D6. Le cobicistat ne devrait pas avoir d'effet inhibiteur sur le CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19. Le cobicistat ne devrait pas induire le CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, MDR1 ou l'UGT1A1.

Les transporteurs inhibés par le cobicistat incluent la glycoprotéine P (P-gp), la BCRP, l'OATP1B1 et l'OATP1B3. En conséquence, l'administration concomitante de TYBOST avec des médicaments essentiellement métabolisés par le CYP3A ou le CYP2D6, ou qui sont des substrats de la P-gp, la BCRP, l'OATP1B1 ou l'OATP1B3 peuvent provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de tels médicaments.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions de TYBOST avec le comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Le [Tableau 7](#) fournit les recommandations posologiques formulées à l'issue des interactions médicamenteuses avec TYBOST. Ces recommandations sont fondées sur des études portant sur les interactions médicamenteuses ou les interactions prévues en raison de l'amplitude prévue de l'interaction ou d'un risque de réactions graves, voire mortelles, ou de perte d'efficacité. Le tableau présente des interactions médicamenteuses potentiellement significatives, sans toutefois être exhaustif (voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Évaluation des interactions médicamenteuses, Tableau 8 et Tableau 9**).

Pour obtenir la liste complète des interactions médicament-médicament avec l'atazanavir, consultez la monographie de produit de l'atazanavir si vous utilisez TYBOST.

Tableau 7. Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives^a

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Agents antirétroviraux : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
didanosine	↔ didanosine ↔ cobicistat	L'administration concomitante de comprimés tamponnés de didanosine devrait diminuer la concentration plasmatique de l'atazanavir. Consultez la monographie de produit de l'atazanavir pour connaître la recommandation posologique lors d'une utilisation concomitante avec la didanosine.
fumarate de ténofovir disoproxil	↑ ténofovir ↔ cobicistat	L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil avec TYBOST devrait augmenter la concentration plasmatique du ténofovir. Cette augmentation ne devrait pas être cliniquement pertinente et ne nécessite pas d'ajustement de dose pour le fumarate de ténofovir disoproxil.
Agents antirétroviraux : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
délavirdine	↑ cobicistat ↑ délavirdine	L'administration concomitante de délavirdine et de TYBOST peut augmenter la concentration plasmatique de la délavirdine ou du cobicistat. La dose appropriée de délavirdine en association avec l'atazanavir/cobicistat n'a pas été établie. L'administration concomitante n'est pas recommandée.
éfavirenz	↓ cobicistat	L'administration concomitante d'éfavirenz et de TYBOST devrait diminuer la concentration plasmatique du cobicistat et, par conséquent, celle de l'atazanavir, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. L'administration concomitante n'est pas recommandée.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration^b	Commentaire clinique
étravirine	↓ cobicistat	L'administration concomitante d'étravirine et de TYBOST devrait diminuer la concentration plasmatique du cobicistat et, par conséquent, celle de l'atazanavir, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. L'administration concomitante n'est pas recommandée.
rilpivirine	↑ rilpivirine ↔ cobicistat	L'administration concomitante de rilpivirine et de TYBOST devrait augmenter la concentration plasmatique de la rilpivirine. La rilpivirine ne devrait pas avoir d'effet sur la concentration plasmatique du cobicistat. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de rilpivirine lors d'une administration concomitante avec l'association atazanavir/cobicistat.

Agents antirétroviraux : Antagonistes du CCR5

maraviroc	↑ maraviroc	Le maraviroc est un substrat du CYP3A et sa concentration plasmatique augmente lorsqu'il est administré en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A. Lors d'une administration concomitante de maraviroc et d'atazanavir/cobicistat, les patients doivent recevoir 150 mg de maraviroc deux fois par jour. Pour de plus amples détails, consultez la monographie de produit du maraviroc.
-----------	-------------	--

Autres agents :

Agents réducteurs d'acide : antiacides (p. ex., l'hydroxyde d'aluminium et l'hydroxyde de magnésium)	↔ cobicistat ↓ antiacides	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de TYBOST lors d'une administration concomitante avec des antiacides. L'utilisation concomitante d'antiacides, y compris de médicaments tamponnés, devrait diminuer la concentration plasmatique de l'atazanavir. Consultez la monographie de produit de l'atazanavir pour connaître la recommandation posologique lors d'une utilisation concomitante avec des agents réducteurs d'acide.
Analeptiques : Modafinil	↓ cobicistat	L'administration concomitante de modafinil, un inducteur du CYP3A, peut diminuer la concentration plasmatique du cobicistat et, par conséquent, celle de l'atazanavir, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. D'autres analeptiques devraient être envisagés.
Antiarythmiques : amiodarone bépridil* disopyramide flécaïnide lidocaïne systémique mexilétine propafénone quinidine	↑ antiarythmiques	Les concentrations de ces médicaments antiarythmiques peuvent être augmentées lorsqu'ils sont administrés en association avec TYBOST. Nous vous recommandons de faire preuve de prudence et d'effectuer une surveillance clinique lors de l'administration concomitante de ces agents avec TYBOST.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
digoxine	↑ digoxine	La concentration maximale de la digoxine augmente lorsqu'elle est administrée en association avec TYBOST. La dose minimale devrait être prescrite initialement. La surveillance des concentrations de digoxine sérique doit servir à ajuster la dose de digoxine afin d'obtenir les effets cliniques souhaités.
Antibactériens : clarithromycine	↑ clarithromycine ↑ cobicistat ↓ 14-OH clarithromycine	Les concentrations de clarithromycine peuvent augmenter si elle est administrée en association avec TYBOST. Des concentrations accrues de clarithromycine peuvent prolonger l'intervalle QTc. Par conséquent, une réduction de la dose de clarithromycine de 50 % doit être envisagée lorsqu'elle est administrée en association avec l'atazanavir/TYBOST. De plus, les concentrations de métabolite actif 14-OH clarithromycine sont considérablement réduites; envisagez d'autres traitements lorsqu'il ne s'agit pas d'infections causées par le complexe <i>Mycobacterium avium</i> . L'administration concomitante de clarithromycine et de TYBOST n'a pas fait l'objet d'études. Pour de plus amples renseignements, consultez la monographie de produit de l'atazanavir lors de l'administration concomitante de ces agents potentialisés par TYBOST avec la clarithromycine.
Agents anticancéreux : dasatinib nilotinib vinblastine vincristine	↑ agents anticancéreux	Les concentrations de ces médicaments peuvent augmenter lors d'une administration concomitante avec TYBOST, ce qui se traduit par un risque d'augmentation des effets indésirables habituellement associés à ces agents anticancéreux. Une diminution de la dose ou un ajustement de l'intervalle entre les administrations de dasatinib et de nilotinib peut être nécessaire chez les patients qui doivent les recevoir en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A tels que TYBOST. Pour obtenir les instructions posologiques, consultez la monographie de produit du dasatinib et du nilotinib.
Anticoagulants : warfarine Anticoagulants oraux directs (AOD) : apixaban rivaroxaban dabigatran édoxaban	↑ ou ↓ warfarine ↑ AOD	Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées lors d'une administration concomitante avec TYBOST. Il est recommandé de surveiller le rapport international normalisé (RIN) lors d'une administration concomitante avec TYBOST. Les AOD sont principalement métabolisés par le CYP3A4 et transportés par la P-gp. L'administration concomitante de TYBOST peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, associée à une hausse du risque d'hémorragie. L'administration concomitante de TYBOST avec un AOD (y compris l'apixaban et le rivaroxaban) affecté

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
		<p>simultanément par la P-gp et le CYP3A4 est contre-indiquée.</p> <p>En cas d'administration concomitante avec TYBOST, il est recommandé de procéder à un suivi clinique ou à un ajustement de la dose lorsqu'un AOD (y compris le dabigatran ou l'édoxaban) est transporté par la P-gp. Consulter la Monographie de produit de l'AOD administré en concomitance.</p>
<p>Anticonvulsivants : carbamazépine oxcarbazépine phénobarbital phénytoïne</p> <p>clonazépam éthosuximide</p>	<p>↓ cobicistat</p> <p>↑ clonazépam ↑ éthosuximide</p>	<p>La carbamazépine, un puissant inducteur du CYP3A, diminue la concentration plasmatique du cobicistat et celle de l'atazanavir, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. L'administration concomitante de TYBOST avec la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne est contre-indiquée.</p> <p>L'administration concomitante d'oxcarbazépine, un inducteur du CYP3A, peut considérablement diminuer la concentration plasmatique du cobicistat et, par conséquent, celle de l'atazanavir, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. D'autres anticonvulsivants devraient être envisagés.</p> <p>Les concentrations du clonazépam et de l'éthosuximide peuvent être augmentées lorsqu'ils sont administrés en association avec TYBOST. Une surveillance clinique est recommandée lors d'une administration concomitante avec TYBOST.</p>
<p>Antidépresseurs : Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS) désipramine trazodone</p>	<p>↑ ISRS ↑ désipramine ↑ trazodone</p>	<p>Les concentrations de ces agents antidépresseurs peuvent être augmentées lorsqu'ils sont administrés en association avec TYBOST. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de la plupart des médicaments de la classe des ISRS.</p> <p>La concentration de désipramine augmente lorsqu'elle est administrée en association avec TYBOST. Les concentrations de trazodone peuvent augmenter s'il est administré en association avec TYBOST. Si le trazodone ou la désipramine sont utilisés avec TYBOST, il convient de faire montre de prudence et d'envisager la réduction de dose pour le trazodone ou la désipramine.</p>
<p>Antifongiques : itraconazole kétoconazole voriconazole</p>	<p>↑ antifongiques ↑ cobicistat</p>	<p>Les concentrations de kétoconazole, d'itraconazole ou de cobicistat risquent d'augmenter lors d'une administration concomitante avec TYBOST. En association avec TYBOST, la dose quotidienne maximale de kétoconazole et d'itraconazole ne doit pas dépasser 200 mg par jour.</p> <p>Les concentrations de voriconazole peuvent augmenter lorsqu'il est administré en association avec TYBOST. Lors d'une administration</p>

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration^b	Commentaire clinique
		concomitante avec TYBOST, il convient parfois de faire un suivi clinique.
Antimycobactériens : rifabutine rifapentine*	↑ rifabutine cobicistat : effets inconnus	La posologie recommandée pour la rifabutine doit être ajustée à 150 mg tous les deux jours. Surveiller les effets indésirables associés à la rifabutine, y compris la neutropénie et l'uvéïte.
Antiplaquettaires : clopidogrel prasugrel	↓ métabolite actif du clopidogrel ↔ métabolite actif du prasugrel	L'administration concomitante de clopidogrel et de cobicistat devrait diminuer les concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel, ce qui pourrait réduire l'action antiplaquettaire du clopidogrel. L'administration concomitante de clopidogrel et de TYBOST n'est pas recommandée. TYBOST ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques du métabolite actif du prasugrel.
Antipsychotiques : quétiapine	↑ quétiapine	TYBOST ne doit pas être utilisé en combinaison avec la quétiapine. En raison de l'inhibition du CYP3A4 par TYBOST, les concentrations de quétiapine peuvent augmenter, provoquant des effets indésirables graves ou mortels. Si l'administration concomitante est nécessaire, la surveillance et la diminution de la dose de quétiapine peut être nécessaire (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
Bêta-bloquants : métoprolol timolol	↑ bêta-bloquants	Les concentrations des bêta-bloquants peuvent être augmentées lorsqu'ils sont administrés en association avec TYBOST. Une surveillance clinique est recommandée et il peut être nécessaire de réduire la dose lorsque ces agents sont administrés en association avec TYBOST.
Inhibiteurs des canaux calciques : amlodipine diltiazem félodipine nicardipine* nifédipine vérapamil	↑ inhibiteurs des canaux calciques	Les concentrations des inhibiteurs des canaux calciques peuvent être augmentées lorsqu'ils sont administrés en association avec TYBOST. Il convient de faire preuve de prudence et d'effectuer une surveillance clinique lors de l'administration concomitante avec TYBOST.
Corticostéroïdes systémiques : dexaméthasone (par voie orale)	↓ cobicistat	L'administration concomitante de dexaméthasone, un inducteur du CYP3A, peut considérablement diminuer la concentration plasmatique du cobicistat et, par conséquent, celle de l'atazanavir, entraînant éventuellement une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. D'autres corticostéroïdes devraient être envisagés.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration^b	Commentaire clinique
Corticostéroïdes : bétaméthasone budésonide dexaméthasone fluticasone mométasone triamcinolone	↑ corticostéroïdes	L'administration concomitante de TYBOST avec des corticostéroïdes sensibles à l'inhibition du CYP3A peut augmenter le risque de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne dont des cas ont été signalés depuis la commercialisation des produits contenant du cobicistat. L'administration concomitante de corticostéroïdes sensibles à l'inhibition du CYP3A et de TYBOST n'est pas recommandée sauf si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques. D'autres corticostéroïdes moins dépendants du métabolisme du CYP3A devraient être envisagés, particulièrement pour une utilisation de longue durée.
Antagonistes des récepteurs d'endothéline : bosentan	↑ bosentan ↓ cobicistat	Le bosentan est métabolisé par le CYP3A4 et c'est un inducteur du CYP3A4. L'administration concomitante de bosentan et de TYBOST risque de causer une diminution de la concentration plasmatique du cobicistat et, par conséquent, celle de l'atazanavir, entraînant ainsi une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. Administration concomitante de bosentan chez des patients prenant atazanavir/TYBOST : Chez les patients qui ont reçu TYBOST pendant au moins dix jours, commencez le bosentan à 62,5 mg une fois par jour ou tous les deux jours selon la tolérabilité de chacun. Administration concomitante d'atazanavir/TYBOST chez des patients prenant bosentan : Cessez l'utilisation du bosentan au moins 36 heures avant de commencer l'atazanavir/TYBOST. Au moins dix jours après le début de l'administration d'atazanavir/TYBOST, recommencez le bosentan à 62,5 mg une fois par jour ou tous les deux jours selon la tolérabilité de chacun.
Antagonistes des récepteurs H₂ : famotidine	↔ cobicistat	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de cobicistat lorsque l'atazanavir/cobicistat est administré en association avec des antagonistes des récepteurs H ₂ . Les antagonistes des récepteurs H ₂ devraient diminuer la concentration plasmatique de l'atazanavir. Consultez la monographie de produit de l'atazanavir pour connaître la recommandation posologique lors d'une utilisation concomitante avec des antagonistes des récepteurs H ₂ .
Inhibiteurs de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC) : bocéprévir*	Effet inconnu sur le bocéprévir ou le cobicistat	On ne dispose d'aucune donnée pour recommander une posologie de bocéprévir s'il est administré en association avec l'atazanavir/cobicistat. L'administration concomitante de TYBOST et de bocéprévir n'est pas recommandée.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : atorvastatine rosuvastatine	↑ atorvastatine ↑ rosuvastatine	<p>Les concentrations d'atorvastatine ou de rosuvastatine peuvent être augmentées lors d'une administration concomitante avec l'atazanavir/le cobicistat. Consultez la monographie de produit de l'atazanavir lors d'une utilisation concomitante avec ces médicaments.</p> <p>L'administration concomitante de l'atazanavir et de TYBOST avec l'atorvastatine n'est pas recommandée.</p> <p>Si une administration concomitante d'atazanavir et de TYBOST avec la rosuvastatine est nécessaire, commencez par la dose recommandée la plus basse et ajustez la dose tout en assurant une surveillance clinique (p. ex., myopathie). Il ne faut pas dépasser une dose quotidienne 10 mg de rosuvastatine et on recommande une surveillance clinique. Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être accru.</p>
Contraceptifs hormonaux : norgestimate-éthinyloestradiol	↑ norgestimate ↔ éthinyloestradiol	<p>On ne dispose d'aucune donnée pour faire des recommandations quant à l'utilisation de l'atazanavir/cobicistat avec des contraceptifs oraux.</p> <p>Une étude de l'interaction médicamenteuse entre STRIBILD, qui contient du cobicistat, et un contraceptif hormonal oral contenant du norgestimate-éthinyloestradiol a permis de constater une diminution des concentrations plasmatiques d'éthinyloestradiol et une augmentation de celles du norgestimate. Les effets des augmentations de la concentration du composant progestationnel norgestimate ne sont pas complètement connus et peuvent comprendre une augmentation du risque de résistance à l'insuline, une dyslipidémie, de l'acné et une thrombose veineuse. Les risques et avantages potentiels inconnus associés à l'administration concomitante de norgestimate-éthinyloestradiol et de TYBOST doivent être pris en considération, particulièrement chez les femmes présentant des facteurs de risque pour ces effets.</p> <p>D'autres méthodes de contraception non hormonales devraient être envisagées.</p>
Immunosuppresseurs : cyclosporine rapamycine* sirolimus tacrolimus	↑ immunosuppresseurs	<p>Les concentrations de ces agents immunosuppresseurs peuvent être augmentées lorsqu'ils sont administrés en association avec TYBOST. Une surveillance thérapeutique est recommandée lors d'une administration concomitante avec TYBOST.</p>

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Analgésiques narcotiques : méthadone buprénorphine/naloxone	↔ R-méthadone ↔ S-méthadone ↑ buprénorphine ↑ orbuprénorphine ↓ naloxone	Les taux d'exposition à la méthadone ne sont pas modifiés par une administration concomitante de cobicistat. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de méthadone lors d'une administration concomitante avec TYBOST. Cependant, une surveillance clinique rigoureuse est recommandée, car la dose de méthadone peut devoir être ajustée pour certains patients. Les concentrations de buprénorphine et de norbuprénorphine sont légèrement augmentées et les concentrations de naloxone sont légèrement diminuées lors d'une administration concomitante avec du cobicistat, sans effet sur la pharmacodynamique des opioïdes. Aucun ajustement de dose de buprénorphine lors d'une administration concomitante avec TYBOST. Cependant, une surveillance clinique rigoureuse est recommandée, car la dose de buprénorphine peut devoir être ajustée pour certains patients.
Neuroleptiques : perphénazine rispéridone thioridazine*	↑ neuroleptiques	Envisagez de réduire la dose du neuroleptique lors d'une administration concomitante avec TYBOST.
Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 : sildénafil tadalafil vardénafil	↑ inhibiteurs de la PDE5	Les inhibiteurs de la PDE5 sont principalement métabolisés par le CYP3A. Une administration concomitante avec TYBOST peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil, de tadalafil et de vardénafil, ce qui peut entraîner des effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE5. <u>Pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :</u> le sildénafil est contre-indiqué (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS). L'administration concomitante de TYBOST avec du tadalafil peut augmenter la concentration du tadalafil attribuable à l'inhibiteur du CYP3A. L'administration concomitante de TYBOST avec du tadalafil n'est pas recommandée. Il conviendra d'être prudent, en plus d'envisager de réduire la dose, en cas d'administration concomitante de TYBOST avec du tadalafil pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. <u>Pour le traitement de la dysfonction érectile :</u> il est recommandé d'administrer une dose unique de sildénafil d'au plus 25 mg en 48 heures, ou de tadalafil d'au plus 10 mg en 72 heures, en association avec TYBOST. Le vardénafil ne doit pas être administré en association avec TYBOST.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration^b	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la pompe à protons oméprazole	↔ cobicistat	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de cobicistat lorsque l'atazanavir/cobicistat est administré en association avec des inhibiteurs de la pompe à protons. Les inhibiteurs de la pompe à protons devraient diminuer la concentration plasmatique de l'atazanavir. Consultez la monographie de produit de l'atazanavir pour connaître la recommandation posologique lors d'une utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la pompe à protons.
Sédatifs et hypnotiques : buspirone clorazépate diazépam estazolam* flurazépam zolpidem*	↑ sédatifs et hypnotiques	L'administration concomitante de TYBOST avec ces sédatifs et hypnotiques peut entraîner une augmentation des concentrations de ces sédatifs et hypnotiques attribuable à l'inhibiteur du CYP3A. Un suivi clinique est recommandé lors de l'administration concomitante de TYBOST avec ces sédatifs et hypnotiques et une réduction de la dose pourrait s'avérer nécessaire.

- a. Ce tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles.
b. ↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = aucun changement
* N'est pas vendu au Canada.

Évaluation des interactions médicamenteuses

Les effets des médicaments administrés en association sur l'exposition du cobicistat sont présentés au [Tableau 8](#). Les effets du cobicistat sur l'exposition des médicaments administrés en association sont présentés au [Tableau 9](#). Pour obtenir des renseignements concernant les recommandations cliniques, voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 7 Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives**.

Lors d'études sur les interactions médicamenteuses menées avec le cobicistat, aucune interaction significative sur le plan clinique n'a été observée entre le cobicistat et les médicaments suivants : la famotidine ou l'oméprazole (voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 7 Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives** pour plus de détails sur le suivi clinique).

Tableau 8. Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat en présence du médicament co-administré^a

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du cobicistat (mg)	N	% de changement des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat (IC de 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Atorvastatine	10 dose unique	150 une fois par jour ^b	16	↔	↔	↔
Carbamazépine	200 deux fois par jour	150 une fois par jour ^c	12	↓72 (↓76 à ↓67) ^d	↓84 (↓86 à ↓82) ^d	↓90 (↓93 à ↓86) ^d
Famotidine	40 une fois par jour administré 12 heures après l'elvitégravir	150 une fois par jour ^c	10	↔	↔	↔
	40 une fois par jour administré simultanément avec l'elvitégravir		16	↔	↔	↔
Oméprazole	20 une fois par jour administré 2 heures avant l'elvitégravir	150 une fois par jour ^c	11	↔	↔	↔
	20 une fois par jour administré 12 heures après l'elvitégravir		11	↔	↔	↔
Rifabutine	150 une fois tous les deux jours	150 une fois par jour ^c	12	↔ ^d	↔ ^d	↓66 ^d (↓74 à ↓54)
Rosuvastatine	10 dose unique	150 une fois par jour ^c	16	↔	↔	↔
		150 une fois par jour ^c	10	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d

↑ = Augmentation; ↓ = Diminution; ↔ = Aucun effet

- Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.
- L'étude a été menée en présence de 300 mg d'atazanavir.
- L'étude a été menée en présence de 150 mg d'elvitégravir.
- Comparaison fondée sur 150/150 mg d'elvitégravir/de cobicistat une fois par jour.

Tableau 9. Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés en présence du cobicistat^a

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du cobicistat (mg)	N	% de changement des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré ^b (IC de 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Atorvastatine	10 dose unique	150 une fois par jour ^b	16	↑1 785 (↑1 253 à ↑2 527)	↑822 (↑658 à ↑1 022)	NC
Carbamazépine	200 deux fois par jour	150 une fois par jour ^c	12	↑40 (↑32 à ↑49)	↑43 (↑36 à ↓52)	↑51 (↑41 à ↑62)
Carbamazépine-10,11-époxyde				↓27 (↓30 à ↓22)	↓35 (↓37 à ↓34)	↓41 (↓43 à ↓39)
Désipramine	50 dose unique	150 une fois par jour	8	↑24 (↑8 à ↑44)	↑65 (↑36 à ↑102)	NC
Digoxine	0,5 dose unique	150 une fois par jour	22	↑41 (↑29 à ↑55)	⇔	NC
Drospirénone/ éthinyloestradiol	3 de drospirénone dose unique	150 une fois par jour ^b	14	⇔	↑130 (↑100 à ↑164)	NC
	0,02 d'éthinyloestradiol dose unique			⇔	⇔	NC
Éfavirenz	600 dose unique	150 une fois par jour	17	↓13 (↓20 à ↓6)	⇔	NC
R-Méthadone	80 à 120 par jour	150 une fois par jour ^c	11	⇔	⇔	⇔
S-Méthadone				⇔	⇔	⇔
Naloxone	4 à 6 une fois par jour	150 une fois par jour ^c	17	↓28 (↓39 à ↓15)	↓28 (↓41 à ↓13)	s. o.
Norbuprénorphine	16 à 24 une fois par jour	150 une fois par jour ^c	17	↑12 (↓2 à ↑27)	↑35 (↑18 à ↑55)	↑66 (↑43 à ↑93)
				↑24 (↑3 à ↑49)	↑42 (↑22 à ↑67)	↑57 (↑31 à ↑88)

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie du cobicistat (mg)	N	% de changement des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré ^b (IC de 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Norgestimate/ éthinyloestradiol	0,180/0,215/ 0,250 norgestimate une fois par jour	150 mg une fois par jour ^e	13	↑108 (↑100 à ↑117)	↑126 (↑115 à ↑137)	↑167 (↑143 à ↑192)
	0,025 éthinyloestradiol une fois par jour			↔	↓25 (↓31 à ↓19)	↓44 (↓48 à ↓39)
Rifabutine	150 une fois tous les deux jours	150 une fois par jour ^e	12	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d
25-O-désacétyl-rifabutine				↑384 ^d (↑309 à ↑474)	↑525 ^d (↑408 à ↑669)	↑394 ^d (↑304 à ↑504)
Rosuvastatine	10 dose unique	150 une fois par jour ^b	16	↑958 (↑772 à ↑1 183)	↑242 (↑187 à ↑307)	NC
		150 dose unique ^c	10	↑89 (↑48 à ↑142)	↑38 (↑14 à ↑67)	↑43 (↑8 à ↑89)

↑ = Augmentation; ↓ = Diminution; ↔ = Aucun effet; NC = Non calculé

- Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.
- L'étude a été menée en présence de 300 mg d'atazanavir.
- L'étude a été menée en présence de 150 mg d'elvitégravir.
- Comparaison fondée sur 300 mg de rifabutine une fois par jour.
- Étude menée avec STRIBILD (150 mg d'elvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune étude des effets des aliments n'a été menée pour TYBOST. Toutefois, une étude des effets des aliments a été menée avec STRIBILD, lequel contient du TYBOST dans ses ingrédients. Cette étude a révélé que, par rapport à une administration à jeun, l'administration de STRIBILD avec un repas léger (~ 373 kcal, 20 % de lipides) ne modifiait pas les taux d'exposition au cobicistat, dans le cas d'un repas riche en matières grasses (~ 800 kcal, 50 % de lipides); une légère diminution de C_{max} et d'ASC de 24 % et 18 % respectivement a été observée; aucune différence n'a été observée dans son effet pharmacostimulant sur l'elvitégravir.

Dans les études cliniques, TYBOST a été co-administré avec de l'atazanavir au moment d'un repas, conformément à la monographie de produit de l'atazanavir. Il est recommandé d'administrer TYBOST avec de la nourriture.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

L'administration concomitante de millepertuis (*Hypericum perforatum*), un inhibiteur puissant du CYP3A, peut considérablement diminuer les concentrations plasmatiques de TYBOST, risquant d'entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.

L'administration concomitante de TYBOST et de millepertuis est contre-indiquée.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions du TYBOST avec des essais en laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le cobicistat est un inhibiteur sélectif basé sur le mode d'action du cytochrome P450 de la sous-famille du CYP3A. L'inhibition du métabolisme médié du CYP3A par le cobicistat augmente le taux d'exposition systémique des substrats du CYP3A, l'atazanavir par exemple, où la biodisponibilité est limitée et la demi-vie est réduite en raison du métabolisme dépendant du CYP3A.

10.2 Pharmacodynamie

Effets sur la stimulation pharmacocinétique

L'effet du cobicistat sur la pharmacocinétique de l'atazanavir a été démontré dans le cadre d'une sous-étude de la pharmacocinétique (N = 48) de l'étude 114 de phase III, au cours de laquelle les sujets infectés par le VIH-1 recevaient 300 mg d'atazanavir + 150 mg de TYBOST ou 300 mg d'atazanavir + 100 mg de ritonavir, dans les deux cas en association avec TRUVADA. Les paramètres de la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'atazanavir étaient comparables lorsqu'il était potentialisé par le cobicistat plutôt que par le ritonavir comme le montre le [Tableau 10](#) (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Tableau 10. Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± ÉT) de l'atazanavir dans la sous-étude de la pharmacocinétique de l'essai de phase III (étude 114)

Paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir	Atazanavir potentialisé par TYBOST + TRUVADA (N = 22)	Atazanavir potentialisé par le ritonavir + TRUVADA (N = 26)
ASC _{tau} (µg·h/mL)	46,13 ± 26,18	47,59 ± 24,39
C _{max} (µg/mL)	3,91 ± 1,94	4,76 ± 1,94
C _{tau} (µg/mL)	0,80 ± 0,72	0,85 ± 0,72

Activité antivirale *in vitro*

Le cobicistat n'a aucune activité antivirale détectable contre le VIH-1, le VHB ou le VHC et n'est pas un antagoniste de l'effet antiviral des inhibiteurs du VIH.

Effets sur l'électrocardiogramme

Les effets électrocardiographiques du cobicistat ont été établis lors d'une étude sur 48 sujets adultes en bonne santé. Le cobicistat n'a pas prolongé l'intervalle QTcF à des doses de 250 et 400 mg, en produisant des taux d'exposition de deux et quatre fois supérieurs à la dose thérapeutique recommandée, respectivement. Une prolongation de l'intervalle PR a été observée chez les sujets recevant du cobicistat dans la même étude. La différence moyenne maximale (limite de confiance supérieure de 95 %) de PR par rapport au placebo après une correction de la valeur initiale était de 9,5 (12,1) ms pour une dose de 250 mg et de 20,2 (22,8) pour une dose de 400 mg de cobicistat. Puisque la dose thérapeutique proposée de TYBOST est inférieure à la dose minimale ayant fait l'objet de l'étude approfondie sur l'intervalle QT, il est peu probable qu'un traitement avec TYBOST entraîne une prolongation de l'intervalle PR cliniquement pertinente.

Dans le cadre d'une étude clinique avec 35 sujets en bonne santé, les échocardiogrammes effectués avant et après l'administration de 150 mg de cobicistat une fois par jour pendant au moins 15 jours n'ont indiqué aucun changement d'importance clinique dans la fonction ventriculaire gauche.

Effets sur la créatinine sérique

L'effet du TYBOST sur la créatinine sérique a fait l'objet de recherches lors de l'étude de phase I chez les sujets présentant une fonction rénale normale ($\text{TFGe} \geq 80 \text{ mL/min}$, $N = 18$) et une insuffisance rénale légère à modérée (TFGe de 50 à 79 mL/min, $N = 12$). Une modification statistiquement significative du TFGe_{CG} , par rapport à la valeur initiale a été observée après sept jours de traitement avec cobicistat 150 mg parmi les sujets ayant une fonction rénale normale ($-9,9 \pm 13,1 \text{ mL/min}$) et une insuffisance rénale légère à modérée ($-11,9 \pm 7,0 \text{ mL/min}$). Ces diminutions du TFGe_{CG} étaient réversibles après l'arrêt du traitement au cobicistat. Le taux de filtration glomérulaire réel, tel qu'établi par la clairance de l'iohexol comme test, ne montrait aucune modification par rapport aux valeurs initiales, après le traitement au TYBOST parmi les sujets ayant une fonction rénale normale ou qui présentaient une insuffisance rénale légère à modérée, indiquant ainsi que le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire de la créatinine, démontrée par la réduction du TFGe_{CG} , sans conséquence sur le taux réel de filtration glomérulaire.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration orale de TYBOST avec de la nourriture chez les patients infectés par le VIH-1, des concentrations plasmatiques maximales ont été observées trois heures après l'administration du cobicistat. La moyenne à l'état d'équilibre de C_{max} , d' ASC_{tau} et de $C_{\text{résiduelle}}$ (moyenne \pm ÉT) après l'administration de plusieurs doses de TYBOST chez les patients infectés par le VIH-1 ($N = 68$), était de $1,2 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$; $10,9 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ et $0,07 \pm 0,07 \mu\text{g/mL}$, respectivement. Les taux d'exposition au cobicistat sont non linéaires et supérieurs à la dose proportionnelle sur un intervalle de 50 à 400 mg, semblables à un inhibiteur basé sur le mode d'action du CYP3A.

Distribution

Le cobicistat est lié aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de 97 % à 98 %; le rapport moyen des concentrations plasma/sang était de deux.

Métabolisme

Le cobicistat est métabolisé par l'oxydation médiée du CYP3A (principale) et du CYP2D6 (mineure) et ne subit pas de glucuronidation. Après l'administration orale de cobicistat [¹⁴C], 99 % de la radioactivité circulante correspondait au cobicistat sous sa forme inchangée. De faibles niveaux de métabolites sont observés dans l'urine et les fèces, et ne contribuent pas à l'activité inhibitrice du CYP3A du cobicistat.

Élimination

Après l'administration orale de cobicistat [¹⁴C], 86 % et 8,2 % de la dose ont été récupérés respectivement dans les fèces et l'urine. La demi-vie plasmatique terminale médiane du cobicistat suivant l'administration de TYBOST est d'environ trois à quatre heures.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

TYBOST n'est pas recommandé pour une administration pédiatrique. La pharmacocinétique du cobicistat n'a pas été établie chez les enfants (< 18 ans).

- **Personnes âgées**

La pharmacocinétique du cobicistat n'a pas été entièrement évaluée chez les personnes âgées (> 65 ans).

- **Sexe**

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente due au sexe n'a été détectée pour le cobicistat.

- **Origine ethnique**

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente due à l'ethnicité n'a été détectée pour le cobicistat.

- **Insuffisance hépatique**

Le cobicistat est principalement métabolisé et éliminé par le foie. La pharmacocinétique du cobicistat a été étudiée chez des sujets non infectés par le VIH-1 qui présentaient une insuffisance hépatique modérée (stade B de la classification de Child-Pugh). Aucune différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique du cobicistat n'a été observée entre les sujets atteints d'une insuffisance modérée et les sujets en bonne santé. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de TYBOST pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du cobicistat n'a pas été étudié.

- **Co-infection par le virus de l'hépatite B ou C**

La pharmacocinétique du cobicistat n'a pas été entièrement évaluée chez des patients co-infectés par le VIH-1 et l'hépatite B ou C.

- **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique de l'élvitégravir potentialisé par le cobicistat a été étudiée chez des sujets non infectés par le VIH-1 qui présentaient une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine calculée inférieure à 30 mL/min). Aucune différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique du cobicistat n'a été observée entre les sujets atteints d'une insuffisance rénale grave et les sujets en bonne santé.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante, entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

- Tenir le contenant hermétiquement fermé.
- Distribuer uniquement dans le contenant original.
- Ne pas utiliser si le joint d'étanchéité du flacon est brisé ou manquant.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de consignes particulières de manipulation.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

TYBOST (le nom commercial du cobicistat) est un inhibiteur basé sur le mode d'action des enzymes du cytochrome P-450 (CYP) de la famille du CYP3A.

Substance pharmaceutique

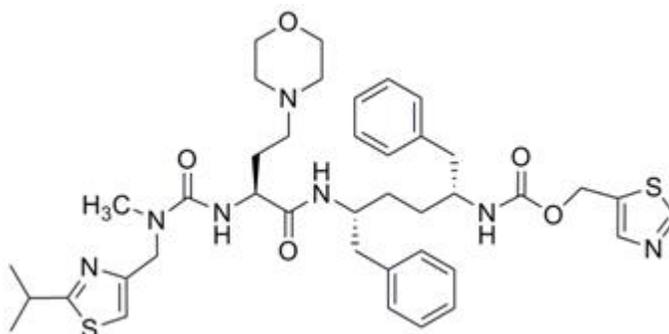
Nom propre : cobicistat (USAN)

Nom chimique : 1,3-thiazol-5-ylméthyl [(2*R*,5*R*)-5-[[[(2*S*)-2-[(méthyl[[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl] méthyl]carbamoyl)amino]-4-(morpholin-4-yl)butanoyl]amino]-1,6-diphénylhexan-2-yl]carbamate

Formule moléculaire : C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

Masse moléculaire : 776,0

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le cobicistat est adsorbé sur du dioxyde de silicium. Le cobicistat est de couleur blanche à jaune pâle.

Solubilité : La solubilité est d'environ 0,1 mg/mL dans l'eau à 20 °C. Le coefficient de partage (log P) est de 4,3 (tampon *n*-octanol/phosphate de pH 8,5) et le pKa est pKa1 = 1,8 (groupe thiazole), pKa2 = 2,5 (groupe alkylthiazole), pKa3 = 6,4 (groupe morpholino).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

En association avec l'atazanavir chez les patients adultes infectés par le VIH-1

L'activité du cobicistat a été démontrée dans le cadre d'études pharmacocinétiques. Lors de ces études pharmacocinétiques, les taux d'exposition de l'atazanavir potentialisé par 150 mg de cobicistat étaient semblables à ceux observés avec 100 mg de ritonavir (voir la section 10 **PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effets sur la stimulation pharmacocinétique**).

L'innocuité et l'efficacité de TYBOST avec l'atazanavir ont été évaluées lors d'un essai de phase III, à répartition aléatoire, en double insu et à témoin actif (étude 114) chez des sujets infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement et dont le taux de clairance de la créatinine calculée était supérieur à 70 mL/min (N = 692).

La répartition aléatoire était stratifiée selon le dépistage des concentrations de l'ARN du VIH-1 ($\leq 100\ 000$ copies/mL ou $> 100\ 000$ copies/mL). Le taux de réponse virologique était évalué dans les deux groupes de traitement et défini comme atteignant une charge virale indétectable (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL).

Les caractéristiques démographiques de l'étude 114 sont présentées au [Tableau 11](#).

Tableau 11. Traitement à l'étude et caractéristiques démographiques des sujets adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral lors de l'étude 114

Étude	Posologie, voie d'administration	Aspect démographique	
		Groupe de traitement	Groupe témoin
GS-US-216-0114	Atazanavir potentialisé par le cobicistat + TRUVADA (groupe de traitement) ou Atazanavir potentialisé par le ritonavir + TRUVADA (groupe de comparaison)	N = 344 Sexe : N (%) Hommes 287 (83,4) Femmes 57 (16,6) Âge : médian (min-max) 36 (19–62) Groupes ethniques : Blancs – 198 (57,6) Noirs – 65 (18,9) Asiatiques – 44 (12,8) Autres – 37 (10,8) Pourcentage des sujets ayant une charge virale > 100 000 copies/mL : 38,4 % Numération lymphocytaire CD4⁺ moyenne initiale (min-max), cellules/mm³ : 348 (1-1 075) Pourcentage des sujets ayant une numération lymphocytaire CD4⁺ ≤ 200 cellules/mm³ : 17,4 %	N = 348 Sexe : N (%) Hommes 287 (82,5) Femmes 61 (17,5) Âge : médian (min-max) 37 (19-70) Groupes ethniques : Blancs – 215 (61,8) Noirs – 63 (18,1) Asiatiques – 37 (10,6) Autres – 33 (9,5) Pourcentage des sujets ayant une charge virale > 100 000 copies/mL : 41,1 % Numération lymphocytaire CD4⁺ moyenne initiale (min-max), cellules/mm³ : 341 (10-1 455) Pourcentage des sujets ayant une numération lymphocytaire CD4⁺ ≤ 200 cellules/mm³ : 16,4 %

Les résultats du traitement après 48 semaines sont présentés au [Tableau 12](#).

Tableau 12. Résultat virologique du traitement randomisé de l'étude 114 à la semaine 48^a

	Atazanavir potentialisé par TYBOST + TRUVADA (N = 344)	Atazanavir potentialisé par le ritonavir + TRUVADA (N = 348)
Réussite virologique		
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	85 % (293)	87 % (304)
Différence entre les traitements	-2,2 % (IC de 95 % = -7,4 %; 3,0 %)	
Échec virologique^b		
Aucune donnée virologique durant la fenêtre de la semaine 48	6 % (20)	4 % (14)
Médicament à l'étude interrompu pour raison d'EI ou de décès ^c	9 % (31)	9 % (30)
Médicament à l'étude interrompu pour d'autres raisons et dernier ARN du VIH-1 < 50 copies/mL ^d	6 % (22)	7 % (23)
Médicament à l'étude interrompu pour d'autres raisons et dernier ARN du VIH-1 < 50 copies/mL ^d	3 % (9)	2 % (7)
Données manquantes durant la fenêtre mais sur le médicament à l'étude	0 %	0 %

- La fenêtre de la semaine 48 se situe entre les jours 309 et 378 (inclus).
- Inclut les sujets qui avaient ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48, les sujets qui ont abandonné la prise du médicament avant terme en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité, les sujets qui ont abandonné la prise du médicament pour des raisons autres qu'un effet indésirable, un décès ou un manque ou une perte d'efficacité et qui au moment de l'arrêt avaient une valeur virale ≥ 50 copies/mL.
- Inclut les sujets qui ont abandonné la prise du médicament en raison d'effets indésirables ou d'un décès à un quelconque moment entre le jour 1 et la fenêtre de la semaine 48; on ne dispose ainsi d'aucune donnée virologique sur le traitement durant la fenêtre spécifiée.
- Inclut les sujets qui ont abandonné la prise du médicament pour des raisons autres qu'un événement indésirable, un décès ou un manque ou une perte d'efficacité (p. ex., sujets ayant retiré leur consentement, perdus de vue pour le suivi).

L'atazanavir potentialisé par TYBOST + TRUVADA n'était pas inférieur dans l'atteinte d'un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL par rapport à l'atazanavir potentialisé par le ritonavir + TRUVADA.

Lors de l'étude 114, l'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la numération lymphocytaire CD4+ à la semaine 48 était de 213 cellules/mm³ chez les patients recevant de l'atazanavir potentialisé par TYBOST + TRUVADA et de 219 cellules/mm³ chez les patients recevant de l'atazanavir potentialisé par le ritonavir + TRUVADA.

15 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale

Le cobicistat n'a aucune activité antivirale détectable contre le VIH-1, le VHB ou le VHC et n'est pas un antagoniste de l'effet antiviral des inhibiteurs du VIH.

Résistance

Dans une analyse des sujets dont le traitement a échoué lors de l'étude 114 durant la semaine 48, on disposait des données génotypiques évaluables des isolats appariés de référence et de l'échec du traitement pour 11 des 12 échecs virologiques dans le groupe TYBOST. Parmi les onze sujets, deux ont développé la substitution M184V conférant une résistance associée à l'emtricitabine. Aucun sujet n'a développé la substitution K65R conférant une résistance associée au ténofovir ou une substitution conférant une résistance primaire associée aux inhibiteurs de la protéase. Dans le groupe Ritonavir, on disposait des données génotypiques évaluables pour les 12 échecs virologiques et aucun patient n'a présenté de résistance émergente à l'un des composants du traitement (voir la section **14 ESSAIS CLINIQUES**).

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cancérogénicité :

Dans une étude sur la cancérogénicité à long terme menée sur les souris, aucune augmentation liée au traitement de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des doses atteignant 50 et 100 mg/kg/jour (mâles et femelles, respectivement). Les taux d'exposition du cobicistat à ces doses étaient d'environ 7 fois (mâles) et 16 fois (femelles) l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique quotidienne. Lors d'une étude sur la cancérogénicité à long terme du cobicistat menée sur des rats, une augmentation de l'incidence d'adénomes des cellules folliculaires ou de carcinomes dans la glande thyroïde a été observée à des doses de 25 et 50 mg/kg/jour chez les mâles, et de 30 mg/kg/jour chez les femelles. Les résultats associés aux cellules folliculaires sont considérés comme spécifiques au rat, résultant d'une induction des enzymes microsomiques hépatiques et d'un déséquilibre hormonal thyroïdien, et ils ne sont pas pertinents pour les humains. Aux doses maximales testées lors de l'étude sur la cancérogénicité chez les rats, les taux d'exposition systémique étaient environ deux fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique quotidienne.

Cardiovasculaire :

Des études *ex vivo* menées sur des lapins et des études *in vivo* menées sur des chiens suggèrent que le cobicistat présente un faible potentiel de prolongation de l'intervalle QT, et peut prolonger légèrement l'intervalle PR et diminuer la fonction ventriculaire gauche à des concentrations moyennes au moins dix fois supérieures à l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effets sur l'électrocardiogramme**).

Génotoxicité :

Le cobicistat n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) et les tests de lymphomes chez la souris et des micronoyaux chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Des études sur le système reproductif ont été menées sur des rats et des lapins. Les études chez les animaux n'indiquent aucun effet nocif du cobicistat sur la grossesse, le développement foetal, la parturition, ou le développement postnatal. Aucun effet sur les paramètres d'accouplement et de fertilité n'a été observé.

Les études chez les animaux n'ont démontré aucun signe de tératogénicité ou d'effet sur la fonction reproductrice. Chez la descendance des rates et des lapines traitées au cobicistat pendant la grossesse, aucun effet toxicologiquement significatif sur le développement n'a été observé. Les taux d'exposition aux DSENO (dose sans effet nocif observé) embryofœtales chez les rats et les lapins étaient respectivement 1,4 et 3,3 fois supérieurs à l'exposition chez les humains à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

Le cobicistat n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des rats ou des rates à des niveaux d'exposition quotidienne (ASC) environ 3,3 fois supérieurs à l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

La fertilité était normale chez la progéniture de rates exposées quotidiennement avant la naissance (*in utero*) jusqu'à la maturité sexuelle à des niveaux d'exposition quotidienne (ASC) environ 0,9 fois l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

TYBOST^{MD}

comprimés de cobicistat

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Tybost** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Tybost**.

Pour quoi Tybost est-il utilisé?

Tybost est utilisé en concomitance avec un médicament appelé atazanavir (Reyataz[®]), pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH). L'innocuité et l'efficacité de **Tybost** n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

Comment Tybost agit-il?

Tybost est un médicament appelé stimulant pharmacocinétique (ou « potentialisateur »). **Tybost** ralentit l'enzyme qui décompose l'atazanavir (Reyataz) dans le corps. Ceci entraîne une « potentialisation » ou augmentation des taux d'atazanavir dans le sang. L'atazanavir demeure ainsi plus longtemps dans le corps. **Tybost** ne traite pas directement votre infection par le VIH.

Quels sont les ingrédients dans Tybost?

Ingrédient médicamenteux : cobicistat.

Ingrédients non médicamenteux : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, laque d'aluminium jaune soleil FCF (FD&C jaune n° 6), oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc.

Tybost est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 50 mg. Les comprimés sont orange, ronds, biconvexes, recouverts d'une pellicule et portent l'inscription en relief « GSI » d'un côté, et sont lisses sur l'autre.

Ne prenez pas Tybost si :

- vous êtes allergique à **Tybost** ou à l'un de ses ingrédients (voir la section « **Quels sont les ingrédients dans Tybost?** » ci-dessus);
- vous prenez certains médicaments, énumérés plus loin sous la rubrique « **Médicaments qui ne doivent pas être pris en même temps que Tybost (contre-indiqué)** » ou « **Médicaments qui ne devraient pas être pris en même temps que Tybost** ».

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Tybost, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous prenez un autre inhibiteur de la protéase. **Tybost** pris avec l'atazanavir ne doit pas être utilisé avec un autre médicament antiviral devant être potentialisé.

- Si vous souffrez d'autres troubles de santé. Informez votre médecin de vos autres problèmes de santé, particulièrement si vous êtes atteint de problèmes au foie (incluant une infection par le virus de l'hépatite B ou C) ou aux reins.

Autres mises en garde à connaître :

Chez les patients suivant un traitement antirétroviral comme **Tybost**, on a observé une redistribution ou une accumulation de la masse adipeuse (lipodystrophie), y compris une obésité tronculaire, un accroissement des réserves dorsocervicales (« bosse de bison »), un amaigrissement périphérique, un amaigrissement facial, un grossissement des seins et une silhouette caractéristique du syndrome de Cushing.

L'utilisation de **Tybost** avec l'atazanavir ne guérit pas l'infection causée par le VIH ou le SIDA. Les effets à long terme de **Tybost** sont actuellement inconnus. Les personnes qui prennent **Tybost** avec l'atazanavir (Reyataz) peuvent encore contracter des infections opportunistes ou d'autres complications associées à l'infection par le VIH. Les infections opportunistes se développent à cause de l'affaiblissement du système immunitaire. Ces affections comprennent la pneumonie, les infections au virus de l'herpès et les infections par le complexe *Mycobacterium avium* (CMA). **Il est très important de voir votre médecin régulièrement pendant que vous prenez Tybost.**

Il n'a pas été démontré que l'utilisation de **Tybost** avec l'atazanavir (Reyataz) réduisait le risque de transmission du VIH par les rapports sexuels ou par le sang contaminé. Il est important de ne pas avoir de relations sexuelles non protégées. Utilisez des condoms en latex ou en polyuréthane pour réduire le risque de contact sexuel avec des liquides organiques tels que le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang. Il est important de ne pas réutiliser ni de partager des aiguilles souillées.

Grossesse :

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, parlez à votre médecin avant de prendre ce médicament. Les effets de **Tybost** pendant la grossesse ne sont pas connus. Il faut éviter toute grossesse pendant que vous prenez **Tybost**. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez **Tybost**, informez-en votre médecin.

Registre des grossesses : Un registre a été ouvert pour les femmes prenant des antiviraux durant leur grossesse. Ce registre recueille les renseignements concernant votre santé et celle de votre bébé. Si vous commencez une grossesse alors que vous prenez **Tybost**, parlez-en à votre médecin afin d'être inscrite sur ce registre.

Allaitement :

Vous allaitez ou prévoyez de le faire :

N'allaitiez pas si vous êtes infectée par le VIH car vous risquez de transmettre le virus à votre enfant. On ignore si **Tybost** peut passer dans votre lait maternel et affecter la santé de votre bébé. Si vous êtes enceinte ou que vous avez un nourrisson, discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre enfant.

Vous prenez d'autres médicaments :

Certains médicaments peuvent interagir les uns avec les autres, qu'ils soient en vente libre ou sur ordonnance, y compris les plantes médicinales et les suppléments nutritionnels (voir les rubriques « **Médicaments qui ne doivent pas être pris en même temps que Tybost (contre-indiqué)** » et « **Médicaments qui ne devraient pas être pris en même temps que Tybost** »).

Tybost ne doit pas être utilisé en combinaison avec un autre médicament nommé quétiapine, car cela peut donner lieu à des réactions graves et éventuellement mortelles, y compris le coma et la sédation sévère. Si l'administration concomitante de **Tybost** et de quétiapine est nécessaire, votre médecin devrait vous surveiller et ajuster la dose de la quétiapine.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits ou les médicaments alternatifs.

Médicaments qui ne doivent pas être pris en même temps que Tybost (contre-indiqué) :

- chlorhydrate d'alfuzosine (Xatral^{MD})
- apixaban (Eliquis^{MD}), rivaroxaban (Xarelto^{MD})
- astémizole* (Hismanal^{MD}) ou terféndine* (Seldane^{MD})
- carbamazépine (Tegreto^{MD})
- cisapride* (Propulsid^{MD})
- colchicine
- dronédarone (Multaq^{MD})
- drospirénone/éthinyloestradiol (Yaz^{MD})
- elbasvir/grazoprévir (Zepatier^{MD})
- médicaments contenant de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine, tels que Migranal^{MD}
- indinavir* (Crixivan^{MD})
- irinotécan
- lomitapide (Juxtapid^{MC})
- lovastatine* (Advicor^{MD}, Mevacor^{MD})
- lurasidone (Latuda^{MD})
- midazolam* (Versed^{MD}), pris par voie orale
- névirapine
- phénobarbital, phénytoïne (Dilantin^{MD})
- pimozide (Orap^{MD})
- rifampine (Rofact^{MD})
- ranolazine* (Ranexa^{MD})
- salmétérol (Serevent^{MD})
- sildénafil (Revatio^{MD}), dans le cadre d'un traitement de problèmes pulmonaires
- simvastatine (Zocor^{MD})
- millepertuis (*Hypericum perforatum*), ou produits à base de millepertuis
- triazolam

* N'est pas vendu au Canada.

Médicaments qui ne devraient pas être pris en même temps que Tybost :

- des antiplaquettaires comme le clopidogrel (Plavix^{MD})
- des médicaments susceptibles d'affecter vos reins sans en avoir discuté avec votre médecin
- d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH; par exemple, saquinavir (Invirase^{MD}), tipranavir (Aptivus^{MD}) ou fosamprénavir (Telzir^{MD}), lopinavir (Kaletra^{MD}), darunavir (Prezista^{MD})
- d'autres médicaments contenant du cobicistat (GENVOYA^{MD}, Prezcoibix[®], STRIBILD^{MD}, Symtuza[®])
- de ritonavir (Kaletra^{MD}, Norvir^{MD})

Prévenez votre médecin avant d'utiliser Tybost si vous prenez les médicaments suivants :

Il pourrait être nécessaire de modifier la dose de **Tybost** ou la dose des médicaments suivants :

- antiviraux tels que : didanosine, délavirdine, éfavirenz, maraviroc
- médicaments antiarythmiques (pour le cœur) tels que : amiodarone, bépridil, flécaïnide (Tambocor^{MD}), quinidine
- médicaments anticancéreux tels que : dasatinib, nilotinib, vinblastine, vincristine
- anticoagulants tels que : warfarine, dabigatran (Pradaxa^{MD}) et édoxaban (Lixiana^{MD})
- anticonvulsivants tels que : clonazépam
- antidépresseurs tels que : trazadone, désipramine
- antifongiques tels que : itraconazole (Sporanox^{MD}), kétoconazole (Nizoral^{MD}), voriconazole (Vfend^{MD})
- antimycobactériens tels que : rifabutine, rifapentine
- antipsychotiques tels que : rispéridone, pimozide, perphénazine, quéliatine
- bêta-bloquants tels que : timolol, métopropol (Lopresor^{MD})
- inhibiteurs des canaux calciques (pour le cœur) tels que : amlodipine (Norvasc^{MD}), félodipine, vérapamil
- corticostéroïdes tels que : bétaméthasone, budésonide, fluticasone (Flonase^{MD}), mométasone et triamcinolone
- inhibiteurs de la protéase du VHC tels que : bocéprévir*
- antagonistes des récepteurs H₂ (réducteurs d'acide) tels que : famotidine
- inhibiteurs de l'HMG-COA réductase (abaissent le taux de cholestérol) tels que : atorvastatine et rosuvastatine
- contraceptifs hormonaux tels que : norgestimate-éthinyloestradiol
- immunosuppresseurs tels que : cyclosporine (Neoral^{MD}), sirolimus (Rapamune^{MD}) et tacrolimus (Prograf^{MD})
- inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (pour la dysfonction érectile) tels que : sildénafil (Viagra^{MD}), tadalafil (Cialis^{MD}, Adcirca^{MD}) et vardénafil (Levitra^{MD})
- inhibiteurs de la pompe à protons (réducteurs d'acide) tels que : oméprazole

* N'est pas vendu au Canada.

Comment prendre Tybost :

Discutez avec votre médecin afin de déterminer si **Tybost** vous convient.

Vous devez rester sous la surveillance d'un médecin pendant que vous prenez **Tybost**. Vous ne devez pas modifier ou arrêter votre traitement sans consulter d'abord votre médecin.

Prenez **Tybost** tous les jours, exactement comme votre médecin l'a prescrit. Suivez les directives de votre médecin, telles qu'inscrites sur l'étiquette. Établissez un horaire de prise de la dose et respectez-le soigneusement.

Lorsque votre provision de **Tybost** commence à diminuer, obtenez-en auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Cela est très important, car la quantité de virus présente dans votre sang risque d'augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pour une période très courte. Si vous ne prenez pas **Tybost** régulièrement, comme prescrit, le virus peut devenir plus difficile à traiter.

Ne prenez que les médicaments prescrits expressément pour vous. Ne donnez **Tybost** à personne d'autre et ne prenez pas de médicaments prescrits à quelqu'un d'autre. Ne le prenez pas si le joint d'étanchéité du flacon est brisé ou manquant.

Dose habituelle :

La dose habituelle de **Tybost** est d'un comprimé par jour par voie orale. Avalez le comprimé avec une grande quantité d'eau.

Prenez **Tybost** en même temps que l'atazanavir (Reyataz) avec de la nourriture. En prenant **Tybost** avec des aliments, la bonne quantité de médicaments se retrouve dans votre organisme.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **Tybost**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important que vous n'omettiez aucune dose.

Si vous oubliez de prendre une dose de **Tybost** moins de 12 heures après le moment prévu, prenez-la immédiatement. Puis prenez votre dose suivante au moment prévu avec l'atazanavir (Reyataz). Si vous oubliez de prendre une dose de **Tybost** plus de 12 heures après le moment prévu, attendez et prenez la dose suivante de **Tybost** avec l'atazanavir au moment prévu initialement.

Si vous oubliez de prendre une dose d'atazanavir, suivez les conseils fournis dans le feuillet de renseignements destinés au consommateur pour ce médicament. Si vous oubliez de prendre une dose de **Tybost** **et** d'atazanavir, suivez les conseils fournis dans le feuillet de renseignements destinés au consommateur pour l'atazanavir et prenez **Tybost** en même temps que l'atazanavir.

Ne prenez jamais deux doses en même temps. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous n'êtes pas certain de ce que vous devez faire. Prenez toujours **Tybost** avec des aliments.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Tybost?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **Tybost**. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents observés lors des études incluant **Tybost** sont le jaunissement de la peau, les nausées et les éruptions cutanées. D'autres effets secondaires incluent le jaunissement des yeux et l'augmentation du taux de bilirubine dans le sang (hyperbilirubinémie).

Lors de la prise de médicaments contre le VIH, des changements du système immunitaire (syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire) peuvent se produire. Votre système immunitaire peut être renforcé et commencer à lutter contre des infections qui se trouvaient dans votre organisme depuis longtemps, ou vous pouvez développer une maladie auto-immune selon laquelle votre système réagit à votre propre organisme (par exemple, maladie de Basedow [qui touche la glande thyroïde], syndrome de Guillain-Barré [qui touche le système nerveux] ou polymyosite [qui touche les muscles] et cette maladie peut apparaître n'importe quand, parfois des mois après avoir commencé un traitement contre le VIH). Dans certains cas,

les symptômes peuvent être graves; par conséquent, en cas de température élevée (fièvre), de douleurs dans les articulations ou les muscles, de rougeurs, d'éruptions cutanées, d'enflures, de fatigue ou tout autre nouveau symptôme, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur les effets secondaires de l'atazanavir (Reyataz), consultez le feuillet de renseignements destinés au consommateur de l'atazanavir.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Gardez **Tybst** et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- **Tybst** doit être conservé à température ambiante, entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F). Il devrait demeurer stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Évitez d'entreposer vos médicaments dans des endroits trop chauds ou trop froids.
- Ne gardez pas les médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin. Lorsque vous jetez des médicaments, veillez à ce qu'ils ne puissent pas être trouvés par des enfants.
- Conservez **Tybst** dans son contenant original et gardez-le fermé hermétiquement.

Pour en savoir davantage au sujet de Tybst :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (www.gilead.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-207-4267.

Le présent dépliant a été rédigé par Gilead Sciences Canada, Inc.

Dernière révision : 17 août 2021

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 2W3

GENVOYA^{MD}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA^{MD} et TYBOST^{MD} sont des marques de commerce de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Toutes les autres marques mentionnées dans ce feuillet appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2021 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e157272-GS-007