

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tybost 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Cobicistat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 59 Mikrogramm Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Orangefarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 10,3 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt, auf der anderen Seite hat die Tablette keine Prägung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet bei mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von

- mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir oder
- mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir.

Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

Tybost wird in Kombination mit Atazanavir oder Darunavir angewendet, daher ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Atazanavir bzw. Darunavir zu beachten.

Tybost muss einmal täglich zum Essen eingenommen werden.

Die Dosierung von Tybost und des gleichzeitig angewendeten Proteaseinhibitors (Atazanavir oder Darunavir) sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Tabelle 1: Dosierungsschema bei Erwachsenen

Tybost-Dosis	Dosis des HIV-1-Proteaseinhibitors
150 mg einmal täglich	Atazanavir 300 mg einmal täglich
	Darunavir 800 mg einmal täglich

Tabelle 2: Dosierungsschema bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg

Körpergewicht (kg)	Tybost-Dosis	Dosis des HIV-1-Proteaseinhibitors
≥ 40	150 mg einmal täglich	Atazanavir 300 mg einmal täglich
		Darunavir 800 mg einmal täglich
35 bis < 40	150 mg einmal täglich	Atazanavir 300 mg einmal täglich

Wenn der Patient die Einnahme von Tybost um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zum Essen nachholen und das gewohnte Einnahmeschema in Kombination mit Atazanavir oder Darunavir fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Tybost um mehr als 12 Stunden versäumt, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten über 65 Jahre erlauben (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung von Cobicistat nicht erforderlich, auch nicht bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung. Bei dialysepflichtigen Patienten wurde Cobicistat nicht untersucht, daher kann für diese Patienten keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Cobicistat die geschätzte Kreatinin-Clearance durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Eine Behandlung mit Cobicistat darf bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min nicht eingeleitet werden, sofern für einen gleichzeitig angewendeten Wirkstoff (z. B. Emtricitabin, Lamivudin, Tenofoviridisoproxil oder Adefovir) eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist. Siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Cobicistat bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Cobicistat nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Tybost bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cobicistat bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir bei Kindern im Alter von 0 bis unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht von unter 35 kg ist nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cobicistat bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir bei Kindern im Alter von 0 bis unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht von unter 40 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Schwangerschaft

Die Behandlung mit Cobicistat und Atazanavir oder Darunavir während der Schwangerschaft führt zu einer geringeren Atazanavir- oder Darunavir-Exposition. Eine Therapie mit Cobicistat und Atazanavir oder Darunavir soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit Cobicistat und Atazanavir oder Darunavir schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Die Kombination Darunavir/Ritonavir kann als alternatives Behandlungsregime in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Tybost sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, deren Clearance stark von CYP3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, ist kontraindiziert. Aus diesem Grund darf Tybost nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die die Folgenden einschließt, aber nicht auf diese beschränkt sind, angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5):

- Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin
- HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin, Simvastatin
- Neuroleptika/Antipsychotika: Pimozid, Lurasidon
- PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie
- Sedativa/Hypnotika: oral angewendetes Midazolam, Triazolam

Aufgrund des potentiellen Verlusts der therapeutischen Wirkung ist die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind, kontraindiziert. Aus diesem Grund darf Tybost nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die die Folgenden einschließt, aber nicht auf diese beschränkt sind, angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5):

- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin
- Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die gleichzeitige Anwendung von Dabigatranetexilat, einem P-Glykoprotein(P-gp)-Substrat, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Cobicistat ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein CYP3A-Substrat.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln beobachtet, die durch CYP3A metabolisiert werden (einschließlich Atazanavir und Darunavir). Durch höhere Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel können deren therapeutische Wirkungen sowie Nebenwirkungen verstärkt oder verlängert sein. Bei durch CYP3A metabolisierten Arzneimitteln können diese erhöhten Plasmakonzentrationen potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen führen (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Cobicistat und Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, ist kontraindiziert bzw. wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5), da herabgesetzte Plasmakonzentrationen von Cobicistat zu Plasmaspiegeln führen können, die für eine angemessene Verstärkung der pharmakologischen Wirkung von Atazanavir oder Darunavir nicht ausreichen.

Die gleichzeitige Anwendung von Cobicistat und Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, kann die Clearance von Cobicistat vermindern, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Cobicistat führt (siehe Abschnitt 4.5).

Cobicistat ist ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Cobicistat kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Cobicistat hemmt die Transporter P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von Cobicistat und Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen (siehe Abschnitt 4.5).

Im Gegensatz zu Ritonavir ist Cobicistat kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1. Wird der pharmakokinetische Verstärker (Booster) von Ritonavir auf Cobicistat umgestellt, ist während der ersten zwei Wochen der Behandlung mit Cobicistat Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Dosis eines der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel während der Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker titriert oder angepasst wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Vorschriften zur Kontrazeption

Die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol sind nach der gleichzeitigen Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit Darunavir/Cobicistat verringert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Östrogen-basierten Kontrazeptiva mit Darunavir/Cobicistat werden andere oder zusätzliche Formen der Empfängnisverhütung empfohlen.

Die Plasmakonzentrationen von Drospirenon sind nach der Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit Atazanavir/Cobicistat oder mit Darunavir/Cobicistat erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit Atazanavir/Cobicistat oder mit Darunavir/Cobicistat wird aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.

Es liegen keine Daten vor, um Empfehlungen zur Anwendung von Atazanavir/Cobicistat oder Darunavir/Cobicistat mit anderen oralen Kontrazeptiva zu geben. Eine andere Form der Empfängnisverhütung ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Tybost und antiretroviralen Arzneimitteln

Tybost muss entweder zusammen mit Atazanavir (300 mg einmal täglich) oder Darunavir (800 mg einmal täglich) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit für die Anwendung von Cobicistat zusammen mit Atazanavir oder Darunavir im Rahmen eines anderen Dosierungsschemas ist nicht erwiesen. Aus randomisierten kontrollierten Studien liegen Daten zur antiviralen Wirksamkeit von mit Cobicistat geboostertem Atazanavir vor, nicht jedoch für mit Cobicistat geboostertem Darunavir (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Tybost darf nicht als pharmakokinetischer Verstärker von anderen HIV-1-Proteaseinhibitoren oder anderen antiretroviralen Arzneimitteln, die einen Booster benötigen, verwendet werden, da für diese Kombinationen keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können. Die gleichzeitige Anwendung könnte eine unzureichende Plasmakonzentration des/der antiretroviralen Arzneimittel(s) zur Folge haben, was zum Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Cobicistat zusammen mit Atazanavir oder Darunavir darf nicht in Kombination mit weiteren antiretroviralen Wirkstoffen angewendet werden, die eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung in Form eines gleichzeitig angewendeten CYP3A4-Inhibitors benötigen, um die gewünschte therapeutische Plasmakonzentration zu erreichen (d. h. mit einem weiteren Proteaseinhibitor). Für diese Kombinationen können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung kann zu herabgesetzten Plasmakonzentrationen von Atazanavir, Darunavir und/oder den anderen antiretroviralen Wirkstoffen, die eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung benötigen, führen. Dadurch kann es zum Verlust der antiviralen Wirkung und zur Resistenzentwicklung kommen.

Tybost darf nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die Cobicistat oder Ritonavir enthalten, angewendet werden, da Cobicistat und Ritonavir ähnliche Wirkungen auf CYP3A haben.

Auswirkungen auf die geschätzte Kreatinin-Clearance

Es konnte gezeigt werden, dass Cobicistat die geschätzte Kreatinin-Clearance durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Dieser Effekt auf das Serumkreatinin, der zu einer Verringerung der geschätzten Kreatinin-Clearance führt, muss berücksichtigt werden, wenn man Cobicistat bei Patienten anwendet, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance herangezogen wird, um über die weitere klinische Versorgung zu entscheiden, einschließlich einer Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel.

Eine Behandlung mit Tybost darf bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min nicht eingeleitet werden, sofern für einen oder mehrere gleichzeitig angewendeten Wirkstoffe eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist (z. B. Emtricitabin, Lamivudin, Tenofoviridisoproxil oder Adefovir). Siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2.

Es liegen derzeit nur unzureichende Daten darüber vor, ob die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Cobicistat im Vergleich zu Behandlungsregimen, die Tenofoviridisoproxil ohne Cobicistat enthalten, mit einem erhöhten Risiko für renale Nebenwirkungen einhergeht.

Lebererkrankung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Cobicistat nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Tybost bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Schwangerschaft

Es wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Cobicistat und Atazanavir oder Darunavir während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters, verglichen mit der postpartalen Phase, zu einer geringeren Atazanavir- oder Darunavir-Exposition führt. Die Cobicistat-Konzentrationen sinken ab und bieten möglicherweise keine ausreichende Verstärkung der Wirkung („Boosting“). Die erhebliche Reduktion der Atazanavir- oder Darunavir-Exposition kann zu einem virologischen Versagen sowie zu einem erhöhten Risiko einer Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind führen. Eine Therapie mit Cobicistat und Atazanavir oder Darunavir soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit Cobicistat und Atazanavir oder Darunavir schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.6). Darunavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir kann als alternatives Behandlungsregime in Betracht gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

Tybost enthält den Azo-Farbstoff Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110). Gelborange-S-Aluminiumsalz kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cobicistat ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln beobachtet, die durch CYP3A metabolisiert werden (einschließlich Atazanavir und Darunavir).

Cobicistat ist ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Cobicistat kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Cobicistat hemmt die Transporter P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von Tybost und Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen (siehe Abschnitt 4.4).

Es ist nicht zu erwarten, dass Cobicistat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 oder CYP2C19 hemmt.

Es ist nicht zu erwarten, dass Cobicistat CYP3A4 oder P-gp (MDR1) induziert.

Im Gegensatz zu Ritonavir ist Cobicistat kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1. Wird der pharmakokinetische Verstärker (Booster) von Ritonavir auf Cobicistat umgestellt, ist während der ersten zwei Wochen der Behandlung mit Tybost Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Dosis eines der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel während der Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker titriert oder angepasst wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

Bei Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP3A metabolisiert werden und einem ausgeprägten First-pass-Effekt unterliegen, ist der Anstieg der Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat wahrscheinlich am höchsten. Die gleichzeitige Anwendung von Cobicistat mit Arzneimitteln wie Dihydroergotamin, Ergotamin, Ergometrin, oral angewendetem Midazolam, Triazolam, Amiodaron, Chinidin, Pimozid, Lurasidon, Alfuzosin, Simvastatin, Lovastatin oder Sildenafil, deren Clearance stark von CYP3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmaspiegel mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einhergehen, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Cobicistat und Arzneimitteln, die starke Induktoren von CYP3A sind, wie Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin, kann die Plasmakonzentration von Cobicistat und somit auch die des geboosterten Atazanavir bzw. Darunavir herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie potentiell zu einer Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Die gleichzeitige Anwendung von Cobicistat und Arzneimitteln, die mittelstarke bis schwache Induktoren von CYP3A sind, kann die Plasmakonzentration von Cobicistat und somit auch die des geboosterten Atazanavir bzw. Darunavir herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie potentiell zu einer Resistenzentwicklung führen kann. Beispiele für solche Arzneimittel sind unter anderem Etravirin, Efavirenz, Nevirapin und Bosentan (siehe Tabelle 3).

Die gleichzeitige Anwendung von Cobicistat und Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, kann die Plasmakonzentration von Cobicistat erhöhen. Beispiele für solche Arzneimittel sind unter anderem Itraconazol, Ketoconazol und Voriconazol (siehe Tabelle 3).

Cobicistat zusammen mit Atazanavir oder Darunavir darf nicht in Kombination mit weiteren antiretroviralen Wirkstoffen angewendet werden, die eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung in Form eines gleichzeitig angewendeten CYP3A4-Inhibitors benötigen, um die gewünschte therapeutische Plasmakonzentration zu erreichen (d. h. mit einem weiteren Proteaseinhibitor). Für diese Kombinationen können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung kann zu herabgesetzten Plasmakonzentrationen von Atazanavir, Darunavir und/oder den anderen antiretroviralen Wirkstoffen, die eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung benötigen, führen. Dadurch kann es zum Verlust der antiviralen Wirkung und zur Resistenzentwicklung kommen.

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Cobicistat und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 3 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung. Die Angaben basieren entweder auf Wechselwirkungsstudien oder auf prognostizierten Wechselwirkungen aufgrund des zu erwartenden Ausmaßes der Interaktion sowie des Potentials für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Ereignisse oder Verlust der Wirksamkeit.

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen von Atazanavir oder Darunavir, unter Anwendung von Tybost, sind der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel zu entnehmen.

Tabelle 3: Wechselwirkungen zwischen Cobicistat und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
ANTIRETROVIRALE WIRKSTOFFE		
Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)		
Tenofoviridisoproxil ¹	Es ist zu erwarten, dass durch gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Cobicistat die Plasmakonzentration von Tenofovir erhöht wird. Tenofovir: AUC: ↑ 23 % C _{max} : ↑ 55 %	Dieser Anstieg wird als klinisch nicht relevant betrachtet und macht keine Anpassung der Tenofoviridisoproxil-Dosis erforderlich.
Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)		
Efavirenz (600 mg Einzeldosis)	Es ist zu erwarten, dass durch gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Cobicistat die Plasmakonzentration von Cobicistat verringert wird. Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 13 % C _{min} : nicht bestimmt	Infolge der verringerten Plasmakonzentration von Cobicistat können sich auch die Plasmakonzentrationen von Atazanavir und Darunavir verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Etravirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass durch gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Cobicistat die Plasmakonzentration von Cobicistat verringert wird.	Infolge der verringerten Plasmakonzentration von Cobicistat können sich auch die Plasmakonzentrationen von Atazanavir und Darunavir verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
Nevirapin	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Es ist zu erwarten, dass durch gleichzeitige Anwendung von Nevirapin und Cobicistat die Plasmakonzentration von Cobicistat verringert wird.</p> <p>Die Plasmakonzentration von Nevirapin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Cobicistat erhöht sein.</p>	<p>Infolge der verringerten Plasmakonzentration von Cobicistat können sich auch die Plasmakonzentrationen von Atazanavir und Darunavir verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>
Rilpivirin	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Es ist zu erwarten, dass durch gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin und Cobicistat die Plasmakonzentration von Rilpivirin erhöht wird.</p> <p>Es wird nicht erwartet, dass Rilpivirin die Plasmakonzentration von Cobicistat beeinflusst.</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Atazanavir/Cobicistat oder Darunavir/Cobicistat und Rilpivirin ist keine Anpassung der Rilpivirin-Dosis erforderlich.</p>
CCR5-Antagonisten		
Maraviroc	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Maraviroc ist ein CYP3A-Substrat. Seine Plasmakonzentration erhöht sich, wenn es zusammen mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird.</p>	<p>Wenn Maraviroc und Tybost gleichzeitig angewendet werden, sollte Maraviroc in einer Dosierung von 150 mg zweimal täglich angewendet werden. Weitere Einzelheiten hierzu sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Maraviroc zu entnehmen.</p>
ANTIINFECTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Die Konzentration von Ketoconazol und/oder Cobicistat kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöhen.</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol und Tybost sollte die maximale Tagesdosis von Ketoconazol 200 mg nicht überschreiten.</p> <p>Für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung ist besondere Vorsicht geboten und eine enge klinische Überwachung wird empfohlen.</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
Itraconazol Voriconazol Posaconazol Fluconazol	Die Konzentrationen von Itraconazol, Fluconazol und Posaconazol können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein. Die Konzentration von Voriconazol kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöhen oder verringern.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost wird eine klinische Überwachung empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat sollte die maximale Tagesdosis von Itraconazol 200 mg nicht überschreiten. Voriconazol sollte nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen größer eingeschätzt wird als die mit der nicht vorhersehbaren Auswirkung auf die Plasmakonzentration assoziierten Risiken.
Antimykobakterielle Wirkstoffe		
Rifabutin (150 mg alle zwei Tage)/Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentration von Cobicistat signifikant herabsetzen. Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 66 % Rifabutin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ 25-O-Desacetyl-Rifabutin: AUC: ↑ 525 % C _{max} : ↑ 384 % C _{min} : ↑ 394 %	Die gleichzeitige Anwendung von Cobicistat und Rifabutin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Dosis Rifabutin 150 mg 3-mal pro Woche an festen Tagen (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag). Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Desacetyl-Rifabutin-Exposition zu rechnen ist. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko einer Rifabutin-Resistenzentwicklung und zu Therapieversagen kommen kann.
Makrolid-Antibiotika		
Clarithromycin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentration von Clarithromycin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Die Konzentration von Clarithromycin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein. Für die Anwendung zusammen mit Atazanavir/Cobicistat sind andere Antibiotika in Betracht zu ziehen. Dosierungsempfehlungen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Atazanavir zu entnehmen. Wenn Clarithromycin und Darunavir/Cobicistat gleichzeitig angewendet werden, sind Dosierungsempfehlungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Darunavir zu entnehmen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
ANTINEOPLASTIKA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Die Konzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost erhöht sein, was potentiell auch zu vermehrtem Auftreten der mit diesen Krebsarzneimitteln üblicherweise einhergehenden Nebenwirkungen führen kann.
GLUKOKORTIKOIDE		
Alle Kortikosteroide mit Ausnahme von Produkten zur Anwendung auf der Haut		
In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Kortikosteroide (einschließlich Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon).	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit Cobicistat angewendet werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt.	Die gleichzeitige Gabe von Cobicistat und Kortikosteroiden, die durch CYP3A (z. B. Fluticasonpropionat oder andere inhalativ oder nasal angewendete Kortikoide) metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Kortikosteroidwirkungen wie Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-metabolisierten Kortikosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidwirkungen überwacht werden. Alternative Kortikosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z. B. Beclomethason für die intranasale oder inhalative Anwendung, sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in Erwägung gezogen werden.
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Cobicistat bewirkt eine reversible Hemmung von MATE1, und die Metformin-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei Patienten, die gleichzeitig Tybost einnehmen, werden die sorgfältige Überwachung des Patienten und die Anpassung der Metformin-Dosis empfohlen.
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon	Methadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Methadon ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
Buprenorphin/Naloxon	Buprenorphin: AUC: ↑ 35 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66 % Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 %	Eine Anpassung der Dosierung von Cobicistat ist nicht erforderlich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Drospirenon/Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg Einzeldosis)/ Darunavir (800 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Drospirenon: AUC: ↑ 58 % C _{max} : ↔ C _{min} : nicht berechnet Ethinylestradiol: AUC: ↓ 30 % C _{max} : ↔ C _{min} : nicht berechnet	Die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol sind nach der gleichzeitigen Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit Darunavir/Cobicistat verringert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Östrogen-basierten Kontrazeptiva mit Darunavir/Cobicistat werden andere oder zusätzliche Formen der Empfängnisverhütung empfohlen. Die Plasmakonzentrationen von Drospirenon sind nach der gleichzeitigen Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit Darunavir/Cobicistat erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit Darunavir/Cobicistat wird aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.
Drospirenon/Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg Einzeldosis)/ Atazanavir (300 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Drospirenon: AUC: ↑ 130 % C _{max} : ↔ C _{min} : nicht berechnet Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : nicht berechnet	Die Plasmakonzentrationen von Drospirenon sind nach der gleichzeitigen Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit Atazanavir/Cobicistat erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit Atazanavir/Cobicistat wird aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.
Norgestimat/Ethinylestradiol	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentrationen von Norgestimat können durch gleichzeitige Anwendung von Cobicistat beeinflusst werden.	Für Empfehlungen zur Anwendung von Darunavir/Cobicistat oder Atazanavir/Cobicistat mit anderen oralen Kontrazeptiva als Drospirenon/Ethinylestradiol liegen keine Daten vor. Andere Formen der Empfängnisverhütung sind in Betracht zu ziehen.
ANTIARRHYTHMIKA		
Disopyramid Flecainid Systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentrationen dieser Antiarrhythmika können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit Tybost ist besondere Vorsicht geboten und es wird eine enge klinische Überwachung empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis)/Cobicistat (150 mg Mehrfachdosierung)	Die Plasmakonzentration von Digoxin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein. Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 % C _{min} : nicht bestimmt	Die Plasma-Spitzenkonzentration von Digoxin ist bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost erhöht. Zu Beginn sollte Digoxin in der niedrigsten Dosierung verschrieben werden. Um die gewünschte klinische Wirkung zu erzielen, sollte die Digoxinkonzentration im Serum überwacht und die Digoxin-Dosis titriert werden.
ANTIHYPERTENSIVA		
Metoprolol Timolol	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentrationen von Betablockern können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Betablocker mit Tybost wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Möglicherweise ist eine Verringerung ihrer Dosis erforderlich.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentration der Calciumantagonisten kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Tybost wird eine enge klinische Überwachung der therapeutischen Wirkung und der Nebenwirkungen empfohlen.
ENDOTHELINREZEPTORANTAGONISTEN		
Bosentan	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Cobicistat kann zu einer verringerten Plasmakonzentration von Cobicistat führen.	Infolge der verringerten Plasmakonzentration von Cobicistat können sich auch die Plasmakonzentrationen von Atazanavir und Darunavir verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
ANTIKOAGULANZIEN		
Dabigatran	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tybost können die Dabigatran-Plasmakonzentrationen erhöht sein, mit ähnlichen Wirkungen wie bei anderen starken P-gp-Hemmern.	Die gleichzeitige Anwendung von Cobicistat mit Dabigatran ist kontraindiziert.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Cobicistat können erhöhte Plasmakonzentrationen des DOAK (direkten oralen Antikoagulans) die Folge sein, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban mit Tybost wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
Warfarin	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Die Warfarin-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung von Cobicistat beeinflusst werden.</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost wird empfohlen, die INR (Internationale Normalisierte Ratio) zu überwachen.
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin (200 mg zweimal täglich)/Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentration von Cobicistat signifikant herabsetzen.</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84 % C_{max}: ↓ 72 % C_{min}: ↓ 90 %</p> <p>Carbamazepin: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↑ 40 % C_{min}: ↑ 51 %</p> <p>Carbamazepin-10,11-Epoxid: AUC: ↓ 35 % C_{max}: ↓ 27 % C_{min}: ↓ 41 %</p>	Carbamazepin, ein starker CYP3A-Induktor, verringert die Plasmakonzentrationen von Cobicistat sowie von Atazanavir oder Darunavir, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Cobicistat und Carbamazepin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
INHALATIVE BETAAGONISTEN		
Salmeterol	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Cobicistat kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Salmeterol führen.</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Salmeterol können mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einhergehen.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Tybost wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>
HMG-CoA-REDUKTASEHEMMER		
Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Die Plasmakonzentration der HMG-Co-A-Reduktasehemmer kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.</p>	<p>Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen von Pitavastatin, Fluvastatin oder Pravastatin erhöhen, wenn sie gleichzeitig mit Atazanavir/Cobicistat oder Darunavir/Cobicistat angewendet werden.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat und Pitavastatin ist besondere Vorsicht geboten.</p> <p>Weitere Informationen zur gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Atazanavir bzw. Darunavir zu entnehmen.</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/Atazanavir (300 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	<p>Rosuvastatin: AUC: ↑ 242 % C_{max}: ↑ 958 % C_{min}: nicht berechnet</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir/Cobicistat sind die Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin erhöht.</p> <p>Wenn die gleichzeitige Anwendung notwendig ist, darf die Tagesdosis von 10 mg Rosuvastatin nicht überschritten werden, und es wird eine klinische Überwachung bezüglich der Sicherheit (z. B. Myopathie) empfohlen.</p>
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/Darunavir (800 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	<p>Rosuvastatin: AUC: ↑ 93 % C_{max}: ↑ 277 % C_{min}: nicht berechnet</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir/Cobicistat sind die Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin erhöht.</p> <p>Es wird empfohlen, zu Beginn die niedrigste empfohlene Dosis Rosuvastatin anzuwenden und diese in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen bei gleichzeitiger Überwachung bezüglich der Sicherheit (z. B. Myopathie) zu titrieren.</p>
Atorvastatin (10 mg Einzeldosis)/Atazanavir (300 mg)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	<p>Atorvastatin: AUC: ↑ 822 % C_{max}: ↑ 1785 % C_{min}: nicht berechnet</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir/Cobicistat sind die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin erhöht.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.</p>
Atorvastatin (10 mg Einzeldosis)/Darunavir (800 mg)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	<p>Atorvastatin: AUC: ↑ 290 % C_{max}: ↑ 319 % C_{min}: nicht berechnet</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir/Cobicistat sind die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin erhöht.</p> <p>Wenn die gleichzeitige Anwendung notwendig ist, wird empfohlen, zu Beginn eine Dosis von 10 mg Atorvastatin anzuwenden und in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen bei gleichzeitiger Überwachung bezüglich der Sicherheit (z. B. Myopathie) zu titrieren.</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
PHOSPHODIESTERASE-5(PDE-5)-HEMMER		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. PDE-5-Hemmer werden hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Cobicistat kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil führen, was wiederum mit PDE-5-Hemmern assoziierte Nebenwirkungen hervorrufen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Tybost und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost und Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist besondere Vorsicht geboten, einschließlich einer eventuellen Dosisreduktion. Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wird bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost empfohlen: eine Einzeldosis Sildenafil von nicht mehr als 25 mg in 48 Stunden, Vardenafil nicht mehr als 2,5 mg in 72 Stunden oder Tadalafil nicht mehr als 10 mg in 72 Stunden.
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)		
Trazodon	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration von Trazodon kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei den meisten Arzneimitteln aus der Wirkstoffklasse der SSRI kann bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost eine Dosisstärkung erforderlich werden.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentrationen dieser Immunsuppressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost wird eine enge therapeutische Überwachung empfohlen.
NEUROLEPTIKA		
Perphenazin Risperidon Thioridazin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Neuroleptika und Cobicistat kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der Neuroleptika führen.	Bei diesen Neuroleptika sollte eine Dosisreduktion erwogen werden, wenn sie gleichzeitig mit Tybost angewendet werden.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentrationen dieser Sedativa/Hypnotika können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei diesen Sedativa/Hypnotika kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die Überwachung der Wirkstoffkonzentration wird empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
ARZNEIMITTEL GEGEN GICHT		
Colchicin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration von Colchicin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Cobicistat erhöht sein.	Eine Reduktion der Colchicindosis kann erforderlich sein. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollte Cobicistat nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden.

[†] Die Studie wurde mit Tenofoviridisoproxilfumarat durchgeführt

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Cobicistat bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von Cobicistat in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Behandlung mit Cobicistat und Atazanavir oder Darunavir während der Schwangerschaft führt zu einer geringeren Atazanavir- oder Darunavir-Exposition, was mit einem erhöhten Risiko eines virologischen Versagens und einem erhöhten Risiko einer Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind verbunden sein kann. Eine Therapie mit Cobicistat und Atazanavir oder Darunavir soll während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit Cobicistat und Atazanavir oder Darunavir schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Cobicistat/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Cobicistat/Metabolite in die Milch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll Tybost während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.

Fertilität

Daten am Menschen zum Einfluss auf die Fertilität von Cobicistat sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Cobicistat in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tybost hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung Cobicistat-haltiger Regime über Schwindelgefühl berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Nebenwirkungen, die unter mit Cobicistat geboostertem Atazanavir auftraten, deckten sich mit dem Sicherheitsprofil von mit Ritonavir geboostertem Atazanavir. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen unter mit Cobicistat geboostertem Atazanavir gingen mit erhöhten Bilirubinwerten einher (siehe Tabelle 4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Cobicistat beruht auf 144 Wochen-Daten aus einer randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Phase 3-Studie (GS-US-216-0114), in der 692 nicht vorbehandelte Patienten mindestens eine Dosis von mit Cobicistat geboostertes (n = 344) oder mit Ritonavir geboostertes Atazanavir (n = 348) erhielten, jeweils zusammen mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat als Fixkombination. Von diesen 692 Patienten wurden 613 Patienten (300 mit Atazanavir/Cobicistat und 313 mit Atazanavir/Ritonavir) mindestens 48 Wochen lang behandelt und 496 Patienten (250 mit Atazanavir/Cobicistat und 246 mit Atazanavir/Ritonavir) mindestens 144 Wochen lang.

In Tabelle 4 sind die Nebenwirkungen von mit Cobicistat geboostertem Atazanavir aus den 144 Wochen-Daten der klinischen Studie GS-US-216-0114 nach Organsystem und Häufigkeit gegliedert aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 4: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen von mit Cobicistat geboostertem Atazanavir aus den 144 Wochen-Daten der Phase 3-Studie GS-US-216-0114

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	
Häufig:	Hyperglykämie, vermehrter Appetit
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	
Häufig:	Schlaflosigkeit, abnorme Träume
Gelegentlich:	Depressionen, Schlafstörungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Somnolenz, Dysgeusie
<i>Augenerkrankungen:</i>	
Sehr häufig:	Okulärer Ikterus
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	
Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz, Mundtrockenheit
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	
Sehr häufig:	Ikterus
Häufig:	Hyperbilirubinämie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Häufig:	Hautausschlag
Gelegentlich:	Pruritus
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>	
Gelegentlich:	Myalgie
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>	
Gelegentlich:	Nierensteine, Hämaturie, Proteinurie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
Häufig:	Müdigkeit
Gelegentlich:	Fieber, Asthenie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörungen

Cobicistat senkt durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin die geschätzte Kreatinin-Clearance. Der Anstieg des Serumkreatinins, ausschließlich infolge der hemmenden Wirkung von Cobicistat, beträgt im Allgemeinen nicht mehr als 0,4 mg/dl im Vergleich zu den Ausgangswerten.

In Studie GS-US-216-0114 trat ein Rückgang der geschätzten Kreatinin-Clearance frühzeitig in der Behandlung mit Cobicistat auf, danach stabilisierten sich die Werte. Die mittlere Veränderung (\pm SA) der nach der Cockcroft-Gault-Methode geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach 144-wöchiger Behandlung betrug in der Gruppe mit durch Cobicistat geboostertem Atazanavir plus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat als Fixkombination $-15,1 \pm 16,5$ ml/min und in der Gruppe mit durch Ritonavir geboostertem Atazanavir plus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat als Fixkombination $-8,0 \pm 16,8$ ml/min.

Auswirkungen auf die Leber

In der Studie GS-US-216-0114 trat häufig Hyperbilirubinämie (> 1 x oberer Normwert) auf: über einen Zeitraum von 144 Behandlungswochen bei 97,7 % in der Gruppe mit durch Cobicistat geboostertem Atazanavir plus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat als Fixkombination und bei 97,4 % in der Gruppe mit durch Ritonavir geboostertem Atazanavir plus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat als Fixkombination. Jedoch war in der Gruppe mit Cobicistat als Booster bei einem höheren Anteil der Patienten ein Anstieg des Gesamtbilirubins auf > 2 x oberer Normwert zu verzeichnen als in der Gruppe mit Ritonavir als Booster (88,0 % versus 80,9 %). Die Raten an Behandlungsabbrüchen aufgrund Bilirubin-bedingter unerwünschter Ereignisse waren niedrig und in beiden Gruppen ähnlich (4,9 % in der Gruppe mit Cobicistat als Booster und 4,0 % in der Gruppe mit Ritonavir als Booster). Ein Anstieg der Alaninaminotransferase oder Aspartataminotransferase von > 3 x oberer Normwert wurde bei 12,8 % der Patienten in der Gruppe mit Cobicistat als Booster und bei 9,0 % in der Gruppe mit Ritonavir als Booster dokumentiert.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Cobicistat wurde bei 21 HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren über einen Zeitraum von 48 Wochen in einer offenen klinischen Studie (GS-US-216-0128) mit durch Cobicistat geboostertem Atazanavir (n = 14) oder Darunavir (n = 7) plus zwei NRTI untersucht. In dieser Studie war das Sicherheitsprofil von Cobicistat vergleichbar mit dem von Erwachsenen.

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Sicherheit von Tybost wurde in einer offenen klinischen Studie (GS-US-236-0118) mit durch Cobicistat geboostertem Atazanavir oder Darunavir plus zwei NRTI an 73 HIV-1-infizierten vorbehandelten Patienten mit leichten oder mittelgradigen Nierenfunktionsstörungen (nach der Cockcroft-Gault-Methode geschätzte eGFR von 50-89 ml/min) untersucht, bei denen der pharmakokinetische Verstärker von Ritonavir auf Cobicistat umgestellt wurde. Nach 96 Wochen betrug die mittlere Veränderung des Serumkreatinins $0,07 \pm 0,15$ mg/dl und die mittlere Veränderung der nach der Cockcroft-Gault-Methode geschätzten eGFR $-6,2 \pm 9,07$ ml/min. Die Wirkung von Cobicistat auf das Serumkreatinin und die eGFR bei Patienten, die in der Studie GS-US-236-0118 von Ritonavir auf Cobicistat umgestellt wurden, war konsistent mit der Wirkung bei nicht vorbehandelten Patienten in der Studie GS-US-216-0114.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität zu beobachten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung einer Überdosierung mit Cobicistat umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen wie die Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Cobicistat. Da Cobicistat größtenteils an Plasmaproteine gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse in nennenswertem Ausmaß eliminiert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere therapeutische Mittel, ATC-Code: V03AX03

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Cobicistat ist ein selektiver, mechanismusbasierter Inhibitor der CYP3A-Unterfamilie der Cytochrome P450. Die Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus durch Cobicistat steigert die systemische Exposition von CYP3A-Substraten (wie Atazanavir oder Darunavir), die eine begrenzte orale Bioverfügbarkeit und kurze Halbwertszeit durch die CYP3A-abhängige Metabolisierung aufweisen.

Der Einfluss von Cobicistat auf die Pharmakokinetik von Atazanavir wurde in der Pharmakokinetik-Teilstudie (n = 48) der Phase 3-Studie GS-US-216-0114 gezeigt, in der HIV-1-infizierte Patienten entweder Atazanavir 300 mg + Cobicistat 150 mg oder Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg, jeweils zusammen mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat als Fixkombination, erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter von Atazanavir im Steady-State waren vergleichbar beim Boostern mit Cobicistat *versus* Ritonavir (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Pharmakokinetische Parameter [Mittelwerte ± SA (%VK)] von Atazanavir in der Pharmakokinetik-Teilstudie der Phase 3-Studie GS-US-216-0114

Pharmakokinetischer Parameter von Atazanavir	Atazanavir + Cobicistat ^a (n = 22)	Atazanavir + Ritonavir ^a (n = 26)
AUC _{tau} (µg·h/ml)	46,13 ± 26,18 (56,8)	47,59 ± 24,39 (51,2)
C _{max} (µg/ml)	3,91 ± 1,94 (49,6)	4,76 ± 1,94 (40,8)
C _{tau} (µg/ml)	0,80 ± 0,72 (90,3)	0,85 ± 0,72 (84,7)

^a Plus Hintergrundtherapie, bestehend aus Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg als Fixkombination

Der verstärkende Einfluss von Cobicistat auf die Pharmakokinetik von Darunavir wurde in der klinischen Phase 1-Studie GS-US-216-0115 untersucht, in der 31 gesunde Probanden einmal täglich über 10 Tage Darunavir 800 mg entweder in Kombination mit Cobicistat 150 mg oder mit Ritonavir 100 mg erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter von Darunavir im Steady-State waren vergleichbar beim Boostern mit Cobicistat *versus* Ritonavir (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Pharmakokinetische Parameter [Mittelwerte ± SA (%VK)] von Darunavir 800 mg bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat 150 mg oder Ritonavir 100 mg, je einmal täglich

Pharmakokinetischer Parameter von Darunavir	Darunavir 800 mg + Cobicistat 150 mg einmal täglich (n = 31)	Darunavir 800 mg + Ritonavir 100 mg einmal täglich (n = 31)
AUC _{tau} (µg•h/ml)	81,08 ± 25,15 (31,0)	79,99 ± 27,20 (34,0)
C _{max} (µg/ml)	7,74 ± 1,69 (21,8)	7,46 ± 1,52 (20,3)
C _{0h} (µg/ml)	2,40 ± 1,22 (50,7)	2,48 ± 0,85 (34,3)

Antivirale Aktivität *in vitro*

Cobicistat besitzt keine nachweisbare antivirale Wirkung gegen HIV-1, HBV oder HCV und antagonisiert nicht die antivirale Wirkung von HIV-Inhibitoren.

Klinische Erfahrung

Aus randomisierten kontrollierten Studien liegen Daten zur antiviralen Wirksamkeit von mit Cobicistat geboostertem Atazanavir vor, nicht aber für mit Cobicistat geboostertem Darunavir (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei nicht vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion

In der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase 3-Studie GS-US-216-0114 wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Cobicistat zusammen mit Atazanavir bei nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten mit einem geschätzten Ausgangswert für die Kreatinin-Clearance von über 70 ml/min (n = 692) untersucht.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Atazanavir 300 mg + Cobicistat 150 mg einmal täglich oder Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg einmal täglich, jeweils in Kombination mit einer fixen Hintergrundtherapie bestehend aus Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg und Emtricitabin 200 mg, eingenommen als Fixkombination. Die Randomisierung wurde entsprechend der beim Screening ermittelten HIV-1-RNA-Last stratifiziert (≤ 100.000 Kopien/ml oder > 100.000 Kopien/ml). In beiden Studienarmen wurde die virologische Ansprechrage untersucht. Das virologische Ansprechen war definiert als Erreichen einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml). Die Viren waren zu Studienbeginn nachgewiesenermaßen empfindlich gegenüber Atazanavir, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat.

Die Merkmale zu Studienbeginn und die Behandlungsergebnisse nach 48 und 144 Wochen in Studie GS-US-216-0114 sind in den Tabellen 7 und 8 aufgeführt.

Tabelle 7: Demografische Daten und Krankheitsmerkmale von nicht antiretroviral vorbehandelten, HIV-1-infizierten Erwachsenen in Studie GS-US-216-0114 zu Studienbeginn

	Atazanavir + Cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + Ritonavir ^a (n = 348)
Demografische Daten		
Alter in Jahren; Median (Min.-Max.)	36 (19-62)	37 (19-70)
Geschlecht		
Männlich	83,4 %	82,5 %
Weiblich	16,6 %	17,5 %
Ethnische Zugehörigkeit		
Kaukasisch	57,6 %	61,8 %
Farbig/Afrikanisch	18,9 %	18,1 %
Asiatisch	12,8 %	10,6 %

	Atazanavir + Cobicistat^a (n = 344)	Atazanavir + Ritonavir^a (n = 348)
Andere	10,8 %	9,5 %
Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn		
Plasma-HIV-1-RNA, log ₁₀ Kopien/ml; Median (Spannweite)	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)
Anteil Patienten mit Viruslast > 100.000 Kopien/ml in Prozent	38,4 %	41,1 %
CD4-Zellen zu Studienbeginn; Median (Spannweite); Zellen/mm ³	348 (1-1.075)	341 (10-1.455)
Anteil Patienten mit CD4-Zellzahl ≤ 200 Zellen/mm ³ in Prozent	17,4 %	16,4 %

^a Plus Hintergrundtherapie, bestehend aus Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg als Fixkombination

Tabelle 8: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in Studie GS-US-216-0114 nach 48 und 144 Wochen

	Woche 48^a		Woche 144^b	
	Atazanavir + Cobicistat^f (n = 344)	Atazanavir + Ritonavir^f (n = 348)	Atazanavir + Cobicistat^f (n = 344)	Atazanavir + Ritonavir^f (n = 348)
Virologischer Erfolg				
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	85 %	87 %	72 %	74 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	-2,2 % (95 % KI = -7,4 %, 3,0 %)		-2,1 % (95 % KI = -8,7 %, 4,5 %)	
Virologisches Versagen^c	6 %	4 %	8 %	5 %
Keine virologischen Daten im Woche-48- oder -144- Zeitfenster	9 %	9 %	20 %	21 %
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt ^d	6 %	7 %	11 %	11 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml ^e	3 %	2 %	8 %	10 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %

^a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 309 bis Tag 378 (einschließlich).

^b Das Woche-144-Zeitfenster reicht von Tag 967 bis Tag 1.050 (einschließlich).

^c Umfasst Patienten, die im Woche-48- oder -144-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

^d Umfasst Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorliegen.

^e Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar waren.

^f Plus Hintergrundtherapie, bestehend aus Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg als Fixkombination

Atazanavir + Cobicistat + Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat als Fixkombination war im Vergleich zu Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat als

Fixkombination hinsichtlich des Erreichens einer Viruslast von HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nicht unterlegen.

Die Veränderungen der CD4-Zellzahlen in Studie GS-US-216-0114 nach 48 und 144 Wochen sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Veränderungen der CD4-Zellzahlen in Studie GS-US-216-0114 nach 48 und 144 Wochen

	Woche 48		Woche 144	
	Atazanavir + Cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + Ritonavir ^a (n = 348)	Atazanavir + Cobicistat ^a (n = 344)	Atazanavir + Ritonavir ^a (n = 348)
Mittlerer Anstieg der CD4-T-Zellzahl (Zellen/mm ³) gegenüber dem Ausgangswert ^b	213	219	310	332

^a Plus Hintergrundtherapie, bestehend aus Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg als Fixkombination

^b Fehlend = von der Analyse ausgeschlossen

Bei einer Analyse der Teilnehmer mit Therapieversagen in der Studie GS-US-216-0114 bis Woche 144 lagen in allen 21 Fällen von virologischem Versagen in der Cobicistat-Gruppe auswertbare genotypische Daten für gepaarte Isolate von Studienbeginn und Therapieversagen vor. Von diesen 21 Patienten entwickelten 3 die mit Emtricitabin assoziierte Resistenz-Substitution M184V. Bei keinem der Teilnehmer traten die mit Tenofovir assoziierten Resistenz-Substitutionen K65R oder K70E oder eine primär mit Proteaseinhibitoren assoziierte Resistenz-Substitution auf. In der Ritonavir-Gruppe lagen für alle 19 Fälle von virologischem Versagen genotypische Daten vor. Von diesen 19 Patienten entwickelte 1 Patient die mit Emtricitabin assoziierte Resistenz-Substitution M184V; mit Tenofovir oder primäre mit Proteaseinhibitoren assoziierte Resistenz-Substitutionen traten nicht auf.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cobicistat mit Atazanavir oder Darunavir wurden in einer offenen Phase-2/3-Studie, GS-US-216-0128, bei 21 HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 90 ml/min bei Studienbeginn untersucht. Die Patienten erhielten Cobicistat 150 mg einmal täglich entweder mit Atazanavir 300 mg einmal täglich (n = 14) oder mit Darunavir 800 mg einmal täglich (n = 7), jeweils mit einer Hintergrundtherapie bestehend aus zwei NRTI.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 14 Jahre (Spanne: 12-17); 62 % waren männlich; 38 % waren Asiaten, 33 % waren Weiße und 19 % waren Farbige. Zu Studienbeginn hatten 20/21 Probanden einen HIV-1-RNA-Wert im Plasma von < 50 Kopien/ml, und 1 Proband hatte einen HIV-1-RNA-Wert im Plasma = 50 Kopien/ml.

Bei den mit Cobicistat + Atazanavir behandelten Patienten betrug die mediane CD4-Zellzahl und der mediane prozentuale Anteil der CD4-Zellen zu Studienbeginn 770 Zellen/mm³ (Spanne: 486-1.765) bzw. 33 % (Spanne: 23-45 %). In Woche 48 hielten 93 % (13/14) der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert im Plasma von < 50 Kopien/ml aufrecht, und die mediane Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bei der CD4-Zellzahl und dem medianen prozentualen Anteil der CD4-Zellen betrug -60 Zellen/mm³ bzw. -0,3 %. Bei den mit Cobicistat + Darunavir behandelten Patienten betrug die mediane CD4-Zellzahl und der mediane prozentuale Anteil der CD4-Zellen zu Studienbeginn 1.117 Zellen/mm³ (Spanne: 658-2.416) bzw. 45 % (Spanne: 28-56 %). In Woche 48 hielten 86 % (6/7) der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert im Plasma von < 50 Kopien/ml aufrecht (von einem Probanden fehlten die Daten), und die mediane Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bei der CD4-Zellzahl

und dem medianen prozentualen Anteil der CD4-Zellen betrug -342 Zellen/mm^3 bzw. -6% . Insgesamt waren 3 von 21 Patienten für die Resistenzanalyse geeignet: 1 Patient zeigte keine Resistenz bezüglich der Protease oder der Reverse Transkriptase und bei 2 Patienten fehlten Daten aufgrund eines Assay-Fehlers.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cobicistat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von HIV-1-Infektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von Cobicistat zum Essen wurden bei HIV-1-infizierten Patienten Spitzen-Plasmaspiegel von Cobicistat 4 Stunden nach der Einnahme gemessen. Die mittlere C_{\max} , AUC_{τ} und C_{trough} (Mittelwert \pm SA) im Steady-State nach Mehrfachdosierung von Cobicistat bei HIV-1-infizierten Patienten ($n = 68$) betragen $1,2 \pm 0,3 \mu\text{g/ml}$, $10,9 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ bzw. $0,07 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$.

Eine Studie zur Resorption von Tybost in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme wurde nicht durchgeführt. In klinischen Studien wurde Cobicistat zusammen mit Atazanavir bzw. Darunavir zum Essen eingenommen, gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels dieser Wirkstoffe. Es wird empfohlen, Tybost zum Essen einzunehmen.

Verteilung

Cobicistat wird zu 97-98 % durch humane Plasmaproteine gebunden; das Verhältnis der mittleren Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut beträgt 2.

Biotransformation

Cobicistat wird durch (vorwiegend) CYP3A- und (in geringerem Umfang) CYP2D6-vermittelte Oxidation metabolisiert und nicht glucuronidiert. Nach oraler Anwendung von [^{14}C]-Cobicistat entfielen 99 % der zirkulierenden Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Cobicistat. Metabolite sind in geringer Konzentration im Urin und Stuhl nachzuweisen; sie sind nicht an der CYP3A-hemmenden Wirkung von Cobicistat beteiligt.

Elimination

Nach oraler Anwendung von [^{14}C]-Cobicistat wurden 86 % bzw. 8,2 % der Dosis mit den Fäzes und dem Urin ausgeschieden. Die terminale Plasma-Halbwertszeit von Cobicistat nach Einnahme von Tybost liegt im Median bei ca. 3–4 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Cobicistat-Exposition verläuft im Bereich von 50 bis 400 mg nicht linear und überproportional zur Dosis, was dem Bild eines mechanismusbasierten CYP3A-Inhibitors entspricht.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Cobicistat wurde bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) nicht vollständig untersucht.

Geschlecht

Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Geschlechts für Cobicistat festgestellt.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund der ethnischen Zugehörigkeit für Cobicistat festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die in der Studie GS-US-216-0128 mit Cobicistat geboostertes Atazanavir (n = 14) oder Darunavir (n = 7) erhielten, waren die Expositionen von Atazanavir und Cobicistat (AUC_{tau} , C_{max} und C_{trough}) höher (24 % bis 180 %) als bei Erwachsenen. Die höheren Werte wurden jedoch nicht als klinisch signifikant erachtet, da die Sicherheitsprofile bei den erwachsenen und pädiatrischen Patienten ähnlich waren. Die mittlere Darunavir- C_{trough} war bei den Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu den Erwachsenen niedriger (61 %), wurde aber aufgrund des Expositions-Ansprech-Verhältnisses nicht als klinisch signifikant erachtet. Die Pharmakokinetik von Cobicistat bei Kindern < 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht < 35 kg wurde nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Bei nicht mit HIV-1 infizierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Cobicistat durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und gesunden Probanden keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Cobicistat festgestellt, was sich mit der geringen renalen Clearance von Cobicistat deckt.

Leberfunktionsstörung

Cobicistat wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B), die nicht mit HIV-1 infiziert waren, wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Cobicistat durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung und gesunden Probanden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Cobicistat festgestellt. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von Cobicistat erforderlich. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Cobicistat wurde bisher nicht untersucht.

Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion

Die Pharmakokinetik von Cobicistat wurde bei mit Hepatitis-B- und/oder -C-Virus koinfizierten Patienten nicht vollständig untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Im Rahmen von Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen wurde keine teratogene Wirkung festgestellt. In einer Dosis, die beim Muttertier signifikante Toxizität hervorrief, traten bei den Föten von Ratten Veränderungen der Ossifikation von Wirbelsäule und der Sternebra auf.

Ex-vivo-Studien an Kaninchen und *In-vivo*-Studien an Hunden deuten darauf hin, dass Cobicistat bei mittleren Wirkstoffkonzentrationen, die mindestens um das 10-Fache über der humanen Exposition

nach der empfohlenen Dosis von 150 mg täglich liegen, ein geringes Potential zur QT-Verlängerung aufweist sowie das PR-Intervall geringfügig verlängern und die linksventrikuläre Funktion herabsetzen kann.

Eine Langzeitstudie zum kanzerogenen Potenzial von Cobicistat bei Ratten zeigte ein tumorförderndes Potential, das spezifisch für die Spezies war und für den Menschen als nicht relevant erachtet wird. Eine Langzeitstudie zum kanzerogenen Potenzial bei Mäusen zeigte kein kanzerogenes Potential.

Der Wirkstoff Cobicistat persistiert in der Umwelt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose

Filmüberzug

Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110)
Macrogol 3350 (E1521)
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 30 Filmtabletten und Siliciumdioxid-Gel-Trockenmittel enthält.

Packungsgrößen: 1 Flasche mit 30 Filmtabletten oder 3 Flaschen mit je 30 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. September 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tybost 150 mg Filmtabletten
Cobicistat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Cobicistat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110). Weitere Angaben entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/872/001 30 Filmtabletten
EU/1/13/872/002 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tybost [Nur auf der äußeren Umhüllung]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal. [Nur auf der äußeren Umhüllung]

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: {Nummer}
[Nur auf der äußeren Umhüllung]

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tybost 150 mg Filmtabletten Cobicistat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tybost und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tybost beachten?
3. Wie ist Tybost einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tybost aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tybost und wofür wird es angewendet?

Tybost enthält den Wirkstoff Cobicistat.

Tybost wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) angewendet, dem Virus, welches das erworbene Immunschwächesyndrom (AIDS) verursacht. Das Arzneimittel wird angewendet bei HIV-1-infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von

- mindestens 35 kg (bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir 300 mg) oder
- mindestens 40 kg (bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir 800 mg).

Tybost wirkt als **Verstärker** („*Booster*“) von **Atazanavir oder Darunavir** (beides sogenannte Proteasehemmer), der die Wirkung dieser Arzneimittel verstärkt (siehe Abschnitt 3 dieser Gebrauchsinformation).

Tybost wirkt nicht direkt gegen Ihre HIV-Infektion, sondern erhöht die Wirkstoffkonzentration von Atazanavir bzw. Darunavir im Blut. Diese Wirkung erzielt es, indem Atazanavir bzw. Darunavir langsamer abgebaut werden und dadurch länger im Körper verbleiben.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tybost beachten?

Tybost darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch gegen Cobicistat** oder einen der in Abschnitt 6 dieser Packungsbeilage genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn Sie ein Arzneimittel einnehmen, das einen der folgenden Wirkstoffe enthält:**
 - **Alfuzosin**, zur Behandlung einer vergrößerten Vorsteherdrüse (*Prostata*)
 - **Amiodaron, Chinidin**, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
 - **Dabigatran**, zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln

- **Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin**, zur Vorbeugung und Therapie von Krampfanfällen (*Epilepsie*)
- **Rifampicin**, zur Vorbeugung und Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen
- **Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin**, zur Behandlung von Migränekopfschmerzen
- **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen
- **Lovastatin, Simvastatin**, zur Senkung des Cholesterinspiegels
- **Pimozid, Lurasidon**, zur Behandlung abnormer Gedanken und Gefühle
- **Sildenafil**, zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie, einer Lungenerkrankung, die das Atmen erschwert
- **Midazolam** zum Einnehmen, **Triazolam**, zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder Angstzuständen

→ Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie kein Tybost ein und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Während Sie Tybost einnehmen, müssen Sie in ärztlicher Behandlung bleiben.

Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels **können Sie das HI-Virus weiterhin auf andere übertragen**, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern. Dieses Arzneimittel wirkt nicht direkt gegen Ihre HIV-Infektion. Sie können weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen. Sie müssen mit Ihrem Arzt in regelmäßigem Kontakt bleiben.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Tybost einnehmen,

- **wenn Sie bereits einen anderen Proteasehemmer einnehmen.** Tybost in Kombination mit Atazanavir oder Darunavir darf nicht zusammen mit einem weiteren antiviralen Arzneimittel eingenommen werden, das ebenfalls einen Booster benötigt.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine Nierenerkrankung haben oder bereits hatten oder bei Untersuchungen Nierenprobleme festgestellt wurden.** Ihr Arzt wird sorgfältig abwägen, ob Sie mit Tybost behandelt werden sollen.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben oder bereits hatten oder bei Untersuchungen Leberprobleme festgestellt wurden.** Ihr Arzt wird sorgfältig abwägen, ob Sie mit Tybost behandelt werden sollen.

→ Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Einnahme von Tybost beginnen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 35 kg (bzw. 40 kg), wie in Abschnitt 3 dieser Gebrauchsinformation beschrieben, **angewendet werden.** Die Anwendung von Tybost bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 35 kg wurde bisher nicht untersucht.

Einnahme von Tybost zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Bei Einnahme von Tybost mit anderen Substanzen kann es zu Wechselwirkungen kommen. Dadurch

kann die Menge an Tybost oder die der anderen Arzneimittel in Ihrem Blut beeinflusst werden. Möglicherweise wirken Ihre Arzneimittel dann nicht mehr richtig oder es kommt zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen. In einigen Fällen wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis anpassen oder die Konzentration des Arzneimittels in Ihrem Blut untersuchen müssen.

Bestimmte Arzneimittel dürfen niemals zusammen mit Tybost eingenommen werden.

Diese sind weiter oben unter „Tybost darf nicht eingenommen werden, wenn Sie ein Arzneimittel einnehmen, das einen der folgenden Wirkstoffe enthält“ beschrieben.

Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen:

Sie dürfen Tybost nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- **Ritonavir**
- **Cobicistat**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- **einen weiteren Proteasehemmer**
- **Efavirenz**
- **Etravirin**
- **Nevirapin**
- **Maraviroc**

→ **Bitte informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie eines dieser HIV-Arzneimittel anwenden.

Sonstige Arzneimittel:

- **Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Fluconazol**, Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- **Clarithromycin und Rifabutin**, Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen einschließlich Tuberkulose
- **Dasatinib, Nilotinib, Vinblastin und Vincristin**, Arzneimittel zur Behandlung von Krebs
- **Kortikosteroide** wie **Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon**. Diese Arzneimittel werden für die Behandlung von Allergien, Asthma, entzündlichen Darmerkrankungen, entzündlichen Augen-, Gelenk- und Muskelerkrankungen sowie von anderen entzündlichen Erkrankungen verwendet. Falls keine Alternativen angewendet werden können, sollte die Anwendung nur nach medizinischer Beurteilung sowie unter einer engmaschigen Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen der Kortikosteroide durch Ihren Arzt erfolgen
- **Metformin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Typ-2-Diabetes
- **Hormonelle Verhütungsmittel (zum Einnehmen oder als Implantat)** zur Empfängnisverhütung
- **Amlodipin, Digoxin, Diltiazem, Disopyramid, Felodipin, Flecainid, Lidocain, Metoprolol, Mexiletin, Nicardipin, Nifedipin, Propafenon, Timolol und Verapamil**, Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen
- **Bosentan**, ein Arzneimittel zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie, einer Lungenerkrankung, die das Atmen erschwert
- **Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban und Warfarin**, Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln
- **Salmeterol**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Asthma
- **Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin und Rosuvastatin**, Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels
- **Sildenafil** und **Vardenafil**, Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz, und **Tadalafil**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz und pulmonaler Hypertonie
- **Trazodon**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen
- **Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus**, Arzneimittel zur Unterdrückung der Reaktion des körpereigenen Immunsystems nach einer Transplantation
- **Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Perphenazin, Risperidon, Thioridazin, Zolpidem**, Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems

- **Colchicin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Gicht
- Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, **sprechen Sie mit Ihrem Arzt**.

→ **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel oder irgendein anderes Arzneimittel einnehmen.** Brechen Sie die Therapie nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.** Schwangere Frauen sollen Tybost zusammen mit Atazanavir oder Darunavir nicht einnehmen. Die Menge dieser Arzneimittel in Ihrem Blut kann sich während der Schwangerschaft verringern, was dazu führen kann, dass sie nicht mehr richtig wirken.
- **Sie dürfen während der Behandlung mit Tybost nicht stillen.** Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertreten kann. Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung des Virus über die Muttermilch auf ihr Kind zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Manche Patienten haben über Schwindelgefühl berichtet, wenn Tybost zusammen mit Atazanavir oder Darunavir eingenommen wurde. Falls während der Behandlung mit Tybost ein Schwindelgefühl auftritt, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Tybost enthält Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110)

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine Allergie gegen Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110) haben. Gelborange-S-Aluminiumsalz kann allergische Reaktionen hervorrufen.

3. Wie ist Tybost einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Empfohlene Dosis für Erwachsene:

- **Eine Tablette einmal täglich zum Essen einnehmen.** Die Tablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden.
- **Tybost muss zusammen mit Atazanavir (300 mg) oder mit Darunavir (800 mg) eingenommen werden.**

Empfohlene Dosis für Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren:

- **Eine Tablette einmal täglich zum Essen einnehmen.** Die Tablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden.
- Bei Einnahme von Tybost zusammen mit **Atazanavir (300 mg) müssen** die Jugendlichen ein **Körpergewicht von mindestens 35 kg** haben.
- Bei Einnahme von Tybost zusammen mit **Darunavir (800 mg) müssen** die Jugendlichen ein **Körpergewicht von mindestens 40 kg** haben.

Nehmen Sie stets die von Ihrem Arzt verordnete Dosis ein. Dadurch wird gewährleistet, dass Ihr Arzneimittel seine volle Wirkung erzielt. Ändern Sie Ihre Dosis nur, wenn Ihr Arzt dies angeordnet hat.

Wenn Sie eine größere Menge von Tybost eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine höhere als die empfohlene Tybost-Dosis eingenommen haben, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko, dass Sie Nebenwirkungen dieses Arzneimittels bemerken (siehe Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage).

Wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder die nächste Notaufnahme zur Beratung. Nehmen Sie die Tablettenflasche mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Tybost vergessen haben

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Tybost auslassen.

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben und Sie bemerken dies

- **innerhalb von 12 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Tybost, müssen Sie die Einnahme der Tablette so bald wie möglich nachholen. Nehmen Sie die Tablette immer zum Essen ein. Die folgende Dosis nehmen Sie dann wie gewohnt in Kombination mit Atazanavir bzw. Darunavir zum üblichen Zeitpunkt ein.
- **später als 12 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Tybost, holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit zum Essen ein.

Brechen Sie die Einnahme von Tybost nicht ab

Brechen Sie die Einnahme von Tybost nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie die Einnahme von Tybost und Atazanavir bzw. Darunavir abbrechen, kann dies den Erfolg von Ihrem Arzt verordneter zukünftiger Behandlungen vermindern.

Achten Sie darauf, immer genug Tybost vorrätig zu haben. Wenn Ihr Vorrat an Tybost zu Ende geht, holen Sie sich bitte rechtzeitig Nachschub von Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei der Behandlung einer HIV-Infektion kann nicht immer unterschieden werden, welche Nebenwirkungen durch Tybost, durch andere Arzneimittel, die Sie gleichzeitig einnehmen, oder durch die HIV-Erkrankung selbst verursacht werden. Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten, wenn Tybost zusammen mit Atazanavir eingenommen wird.

Sehr häufige Nebenwirkungen

(kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Gelbfärbung der Haut und/oder der Augen (Gelbsucht; *Icterus*)

Häufige Nebenwirkungen

(kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- hoher Blutzuckerspiegel (*Hyperglykämie*)

- vermehrter Appetit, gestörtes Geschmackempfinden, trockener Mund
- Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
- Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Verdauungsprobleme, die zu Schmerzen nach den Mahlzeiten führen (*Dyspepsie*), Bauchblähung, Blähungen (*Flatulenz*)
- erhöhte Bilirubinwerte im Blut (*Hyperbilirubinämie*)
- Hautausschläge
- Schlaflosigkeit, abnorme Träume, Schläfrigkeit, Müdigkeit (*Erschöpfung*)

Gelegentliche Nebenwirkungen

(kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Blut im Urin (*Hämaturie*)
- Eiweiß im Urin (*Proteinurie*)
- Depressionen
- Juckreiz
- Muskelschmerzen, Schwäche
- Nierensteine
- Fieber
- Schlafstörungen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Weitere Informationen zu den Nebenwirkungen von Atazanavir und Darunavir finden Sie in den Packungsbeilagen dieser Arzneimittel.

5. Wie ist Tybost aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tybost enthält

Der Wirkstoff ist Cobicistat. Jede Filmtablette enthält 150 mg Cobicistat.

Die sonstigen Bestandteile sind

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid.

Filmüberzug

Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110), Macrogol 3350 (E1521), Poly(vinylalkohol) (E1203), Talkum (E553b), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) (siehe Abschnitt 2 dieser Gebrauchsinformation).

Wie Tybost aussieht und Inhalt der Packung

Tybost Filmtabletten sind orangefarbene, runde, bikonvexe Tabletten. Auf einer Seite der Tabletten ist „GSI“ aufgeprägt, auf der anderen Seite hat die Tablette keine Prägung.

Tybost ist in Flaschen mit 30 Tabletten erhältlich (mit einem Siliciumdioxid-Gel-Beutel oder -Behälter, den Sie in der Flasche lassen müssen, um die Tabletten zu schützen). Das Siliciumdioxid-Gel-Trockenmittel befindet sich in einem eigenen Beutel oder Behälter und darf nicht eingenommen werden.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche mit 30 Filmtabletten, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Cobicistat zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Während des Berichtszeitraums erschien eine Veröffentlichung von *Momper et al*, Pharmacokinetics of Atazanavir Boosted with Cobicistat During Pregnancy and Postpartum, IDSA 2019 {Momper 2019}, in der die Ergebnisse der IMPAACT P1026s-Studie beschrieben wurden. In dieser Studie zeigten die berichteten PK-Daten geringere Expositionen von Cobicistat (COBI) und Atazanavir (ATV), wenn Cobicistat (COBI) als Booster mit ATV während der Schwangerschaft insbesondere im zweiten und dritten Trimester angewendet wurde, verglichen mit der postpartalen Phase. Dieses Ergebnis stimmte mit den vorherigen Studien überein, in denen geringere Expositionen von Elvitegravir (EVG) und Darunavir (DRV) nach deren Anwendung mit COBI als Booster während der Schwangerschaft aufgezeigt wurden {Best 2017, Momper 2018}.

Das CCDS (Company Core Data Sheet) für COBI wurde zuvor aktualisiert, um die Aussage aufzunehmen, dass geringere Expositionen von COBI während der Schwangerschaft berichtet wurden und die Viruslast bei schwangeren Frauen engmaschig zu überwachen ist (berichtet in einem früheren PSUR für COBI [27. August 2017 -26. August 2018]). Daraus folgend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) einen Vorschlag zur Aktualisierung der Fachinformation und Gebrauchsinformation von COBI eingereicht, der mit geringfügigen Änderungen befürwortet wurde.

Es ist zu beachten, dass dieser Vorschlag zur Aktualisierung der Produktinformation von Tybost mit der zuvor genehmigten Aktualisierung zur Schwangerschaft in Bezug auf die Anwendung von Darunavir und Cobicistat während der Schwangerschaft (Verfahren EMEA/H/C/002572/WS1401/0044) sowie mit der kürzlich genehmigten Aktualisierung zur Schwangerschaft in der Produktinformation von EVOTAZ (Atazanavir/Cobicistat) übereinstimmt (Verfahren EMEA/H/C/003904/II/0030).

Aus diesem Grund und wie vom MAH beantragt, werden die Fachinformation und Gebrauchsinformation von Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten, aktualisiert, um einen Warnhinweis aufzunehmen, eine Behandlung mit Atazanavir/Cobicistat während der Schwangerschaft nicht einzuleiten und Frauen, die während der Therapie mit Atazanavir/Cobicistat schwanger werden, auf ein alternatives Behandlungsregime umzustellen. Daraus folgend ist die derzeitige Empfehlung, dass Cobicistat und Atazanavir während der Schwangerschaft nur angewendet werden sollen, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus und die Mutter rechtfertigt, zu streichen.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Cobicistat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Cobicistat enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.